UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1

UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE - LYON-NORD

ANNÉE 1971 - N° 187

L'HYPERPLASIE SURRÉNALE CONGÉNITALE CHEZ L'ENFANT

ANALYSE RÉTROSPECTIVE D'UNE EXPÉRIENCE LYONNAISE DE 20 ANS PORTANT SUR 72 OBSERVATIONS

THÈSE présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1 - U. E. R. LYON-NORD

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22 OCTOBRE 1971

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jacqueline PERNOD

ANCIENNE INTERNE DES HOPITAUX DE LYON

Née le 14 Octobre 1940

à Pont-de-Veyle (Ain)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546306_0015

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1 -
U.E.R. MEDICALE LYON-NORD

U N I V E R S I T E C L A U D E B E R N A R D

- Président de l'Université : J. BOIDIN
- Premier Vice-Président : R. TOURAINE

- Secrétaire Général : M. IZAUTE

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

Médecine - GRANGE BLANCHE - Directeur : Professeur GERMAIN D.
ALEXIS CARREL - Directeur : Professeur GIROD C.
SUD-OUEST - Directeur : Professeur TOLOT F.
LYON-NORD - Directeur : Professeur BERTOYE A.

Biologie Humaine : Directeur : Docteur CZYBA R. (Maitre de Conférences Agrégé).

Techniques de Réadaptation : Directeur : Professeur MOUNIER-KUHN P.

Sciences Pharmaceutiques : Directeur : M. CARRAZ M. (Maitre de Conférences Agrégé).

Institut Régional d'Education Physique et Sportive : Directeur : Professeur R. GUILLET.

Mathématiques : Directeur : Doyen BRACONNIER.

Physique : Directeur : Professeur DUFAY.

Chimie et Biochimie : Directeur : Professeur GOUTHERON.

Sciences de la Nature : Directeur : Professeur DAVID L.

Biodynamique et Psychopédagogie : Directeur : Professeur CHANEL J.

Institut Universitaire de Technologie n° 1 : Directeur : Professeur FEUVRAIS L.

Institut Universitaire de Technologie n° 2 : Directeur : Professeur CALLET, Directeur E.N.S.A.M.

Observatoire : Directeur : GIGAY J.H.

Physique Nucléaire : Directeur : Professeur SARRAZIN A.

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1

UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE - LYON-NORD

ANNÉE 1971 - N° 187

L'HYPERPLASIE SURRÉNALE CONGÉNITALE CHEZ L'ENFANT

ANALYSE RÉTROSPECTIVE D'UNE EXPÉRIENCE LYONNAISE DE 20 ANS PORTANT SUR 72 OBSERVATIONS

THÈSE présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1 - U. E. R. LYON-NORD

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22 OCTOBRE 1971

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jacqueline PERNOD

ANCIENNE INTERNE DES HOPITAUX DE LYON

Née le 14 Octobre 1940

à Pont-de-Veyle (Ain)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS,

à qui je dois bien quelques vers ...
Qu'ils me pardonnent si je ne dis à l'univers
Les sentiments que j'ai pour eux ! Il y faudrait
Plus d'un quatrain et puis les mots me manqueraient.

A MA SOEUR ET A TOUS LES SIENS,

A MES FRERES, A MES BELLES SOEURS, A LEURS ENFANTS

Veuille bien la vie ne pas nous séparer.

A MON PARRAIN, LE MEDECIN - COLONEL ROBERT POULIN

Exemple de patience et de bonté ; en toute affection.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES FILLEULS - LAURENT, ERIC, VERANE

A MES AMIS, DE LYON ET D'AILLEURS

Aux Docteurs G. BIGUET-MERMET, CH. et A. RULLIERE.

A MES PREMIERS MAITRES DANS LES HOPITAUX.

Le Docteur P. GALLOIS
Le Professeur M. GIRARD
Le Professeur R. PEYCELON
Le Professeur P. PAUPERT-RAVAULT (†) - Le Professeur E. LEJEUNE -

A MES CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT.

Ph. APPEAU - M. VEDRINE - X. DELORE - J. BERNEX -
A. FROMENT - J. BARTHE - Ph. MIKAELOFF - J. CHASSIGNOLLE -
P. COEUR - G. RAMBAUD - M. CUCHE - P. CORONAT - P. VUILLARD -

A MES MAITRES DE L'EXTERNAT

Le Professeur A. TRILLAT - Le Professeur Agrégé A. MOUNIER KUHN
Le Professeur P. MALLET-GUY - Le Professeur M. JAUBERT DE BEAUJEU
Le Professeur M. GIGNOUX (†) - Le Docteur H. MARTIN
Le Professeur A. GUICHARD (†)
Le Professeur A. GONIN - Le Professeur J.P. DELAHAYE
Le Professeur P. MONNET - Le Professeur Agrégé J. FLEURETTE
Le Professeur P. GIRARD - Le Professeur Agrégé A. GARDE

ET A CEUX D'APRES L'EXTERNAT

Le Professeur P. GUINET - Le Professeur R. MORNEX
Le Professeur J. THIVOLET
Le Professeur F. TOLOT
Le Professeur Ch. SARROUY - Le Docteur R. SABATTINI

c'est à eux que je dois d'avoir accédé à l'Internat.

A MES MAITRES DU RESIDANAT (UNIVERSITE LAVAL - QUEBEC)

Le Docteur J. BAUDOIN - Le Docteur R. LEMIEUX
Les Docteurs R. ROBERGE - F. COUTURE - P. DROUIN - G. SAUCIER
Les Docteurs R. THIBAUDEAU - P.P. DEMERS - M. ROUSSEAU

en toute gratitude, pour une année aux bénéfices inappréciables.

A MES MAITRES DE L'INTERNAT

Le Docteur Cl. BERAUD
Le Professeur Agrégé M. HERMIER
Le Professeur R. FRANÇOIS
Le Professeur F. LARBRE
Le Professeur D. GERMAIN
Le Professeur J. M. ROBERT
Le Professeur M. JEUNE - Le Professeur Agrégé F. FREYCON
Le Professeur P. GUINET - Le Professeur Agrégé J. TOURNIAIRE.

A eux et à tous ceux qui de près ou de loin m'ont impressionnée par leurs connaissances ou leur exemple.

A TOUS MES AMIS DE L'INTERNAT.

Au Docteur MICHEL SEMPE

Tous les travaux de technique auxologique mentionnés ici lui reviennent, ainsi que les courbes de développement statural et osseux, mises "au point" avec la précision rigoureuse qui l'honore.

Sans lui, sans sa collaboration active, il aurait manqué les bases les plus solides de ce travail.

Qu'il puisse trouver ici une contribution - aussi modeste et imparfaite soit-elle - au couronnement de ses travaux fondamentaux sur la maturation de l'enfant.

J'y ajoute l'expression personnelle de mes vifs remerciements.

A TOUS CEUX qui, par leur fonction, ont contribué au traitement et à la surveillance des malades cités ici :

les médecins, des élèves aux maîtres : pédiâtres, endocrino-biologistes, chirurgiens infantiles, neuro-psychiâtres, pour ne citer qu'eux ;
et leurs collaborateurs : pharmaciens, soeurs hospitalières et infirmières, psychologues, puéricultrices, laborantines, secrétaires.

Ils sont innombrables tant l'hyperplasie surrénale congénitale demande de soins attentifs et tant son cours est semé d'embuches chez l'enfant.
Je n'ai fait qu'exploiter les données de leurs travaux ; qu'ils puissent goûter ici la satisfaction du devoir accompli.

A MES JUGES

Le Professeur Jean BERTRAND, qui m'a inspiré ce sujet d'étude.

Le hasard des choix ne m'a jamais permis hélas de faire partie de son équipe clinico-biologique. Du moins ai-je eu l'avantage de bénéficier du rayonnement de ses activités dans les divers services de pédiâtrie que j'ai fréquentés.

Son immense savoir, son juvénile enthousiasme, sa patience jamais tarie en matière de recherche et d'enseignement, son goût de la précision et de la clarté tellement précieux pour ceux qui apprennent l'endocrinologie, je les ai éprouvés au cours des travaux qui aboutissent à cette thèse.

J'espère répondre ici à ce qu'il attendait.

Le Professeur Mathis JEUNE, Président du Jury

Le Professeur Paul GUINET

Le Professeur René FRANÇOIS

Tous trois ont été mes maîtres au cours de l'Internat et je n'ai eu qu'à m'en louer. Ils m'ont appris l'endocrinologie de l'enfant et de l'adulte, eux qui par leur rayonnement font la renommée de l'école lyonnaise.

Au cours des semestres passés dans leur service, j'ai pu goûter à divers titres leurs qualités d'autorité, de courtoisie, de bonté, d'exigence, qui en font pour moi des maîtres aimés ; j'ai toujours admiré leur clairvoyance et leur savoir.

Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon fidèle attachement.

Que mes écrits ne trahissent pas l'esprit de leur enseignement.

Le Professeur Jacques-Michel ROBERT,

Pionner de la jeune génétique médicale, il m'a convaincue au cours du semestre où j'était son interne , et l'assistanat m'ouvre à nouveau les portes de son service.

Ainsi aurai-je à collaborer à son oeuvre, au sein de son équipe. Je souhaite m'y montrer digne de sa confiance.

A double titre il lui appartenait d'être ici. Je suis heureuse de le voir figurer dans ce jury.

INTRODUCTION

Echappant à toute compréhension pathogénique et à toute thérapeutique radicale il y a encore une vingtaine d'années, l'hyperplasie surrénale congénitale (HSC) a vu son histoire naturelle transformée en 1950, lorsque WILKINS d'une part, BARTTER d'autre part, ont mis en évidence le rôle bénéfique de la cortisone, sur la majorité de ses symptômes.

Du même coup s'est éclairée la pathogénie de cette affection -qui se situe au carrefour des spécialités pédiatrique, endocrinologique, biologique, génétique- et s'est ouverte l'ère de sa maîtrise thérapeutique, ce qui ne contribue pas moins à la rendre passionnante et permet, qui mieux est, de le dire sans trop de cynisme.

L'un et l'autre de ces aspects a depuis lors progressé de façon simultanée, voire réciproque, sans toutefois avoir atteint partout le point de plein éclaircissement.

L'expérience lyonnaise en ce domaine peut figurer parmi les plus solides, et il est apparu souhaitable d'en faire ressortir les éléments acquis,au cours d'une période qui avoisine 20 ans maintenant. A la suite de divers travaux parus ici sur l'HSC, il m'a donc été demandé de faire le point, par l'analyse rétrospective des observations collectées dans les différents services de pédiâtrie du centre hospitalo-universitaire.

-:-:-:-

Le propos de ce travail consiste à la fois en une étude analytique des soixante douze dossiers qui constituent cette série, et en un essai d'appréciation globale des méthodes utilisées et des résultats obtenus dans le domaine thérapeutique.

Ce propos aurait été sans doute mieux tenu par un ordinateur ... ; du moins me suis-je efforcée de serrer l'exactitude au plus près.

Un certain nombre de points paraissant à ce jour tout particulièrement dignes d'intérêt, j'ai tenté d'y mettre l'accent : notamment sur les problèmes qui touchent à la croissance et à la maturation osseuse dans l'HSC, sur les aléas du syndrôme de perte de sel, sur les difficultés psychologiques qui peuvent être rencontrées, pour ne citer que les points les plus préoccupants.

Enfin, j'ai fait précéder ce travail "personnel" d'une revue des principaux articles parus jusqu'ici concernant les différents aspects du traitement de l'HSC.

-:-:-:-

Un certain nombre de notions générales sur l'hyperplasie surrénale congénitale méritent d'être rappelées avant que ne soit abordée sa thérapeutique.

A - Il s'agit en réalité d'un groupe d'affections, dont le dénominateur commun est l'existence d'un deficit congénital de la synthèse du cortisol (composé F, hydrocortisone) hormone glucocorticoïde secrétée par les surrénales.

Le déficit primitif en Cortisol est responsable de la "défreination" hypothalamo-hypophysaire et s'accompagne -ipso facto- d'une hypersécrétion d'ACTH (corticotrophine). L'excès entretenu d'ACTH aboutit (TABLEAU I) :

- d'une part à l'hyperplasie des glandes surrénales, portant sur les zones fasciculée et réticulée du cortex surrénalien ;
- d'autre part à l'accroissement considérable des sécrétions surrénaliennes non atteintes par le déficit (TABLEAU II).

(Un autre deficit congénital des sécrétions surrénaliennes est observé, portant de façon élective sur l'aldostérone ; mais, n'intervenant pas sur la régulation de l'ACTH, il ne s'accompagne pas d'hyperplasie surrénale et il est exclus -par définition- de ce cadre nosologique).

B - Le deficit en cortisol est lié à l'altération de l'un quelconque des systèmes enzymatiques qui président à sa synthèse à partir de l'initial cholestérol.

L'HSC étant ainsi définie, comme une maladie enzymatique, un certain nombre de faits découlent d'eux-mêmes :

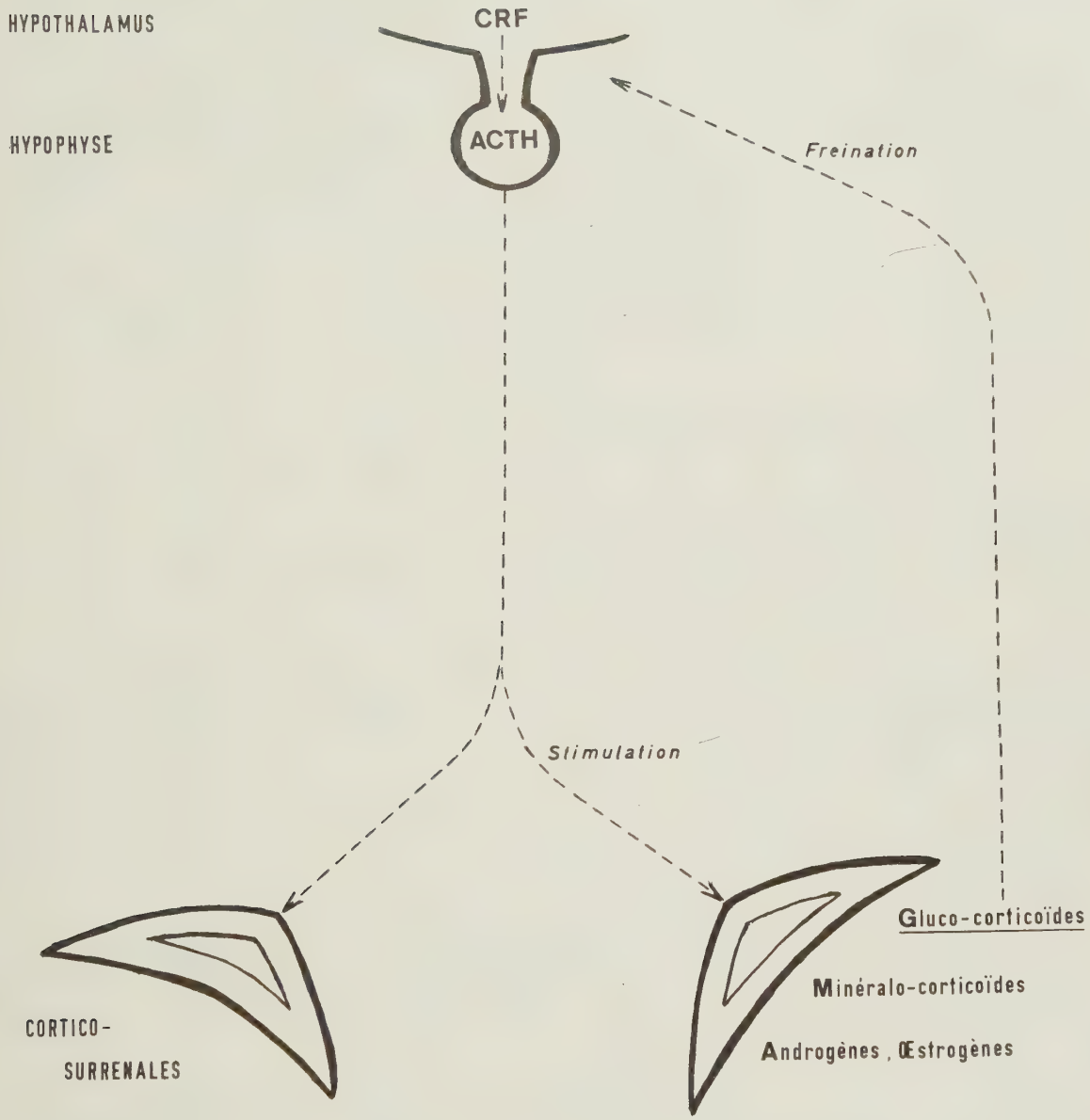
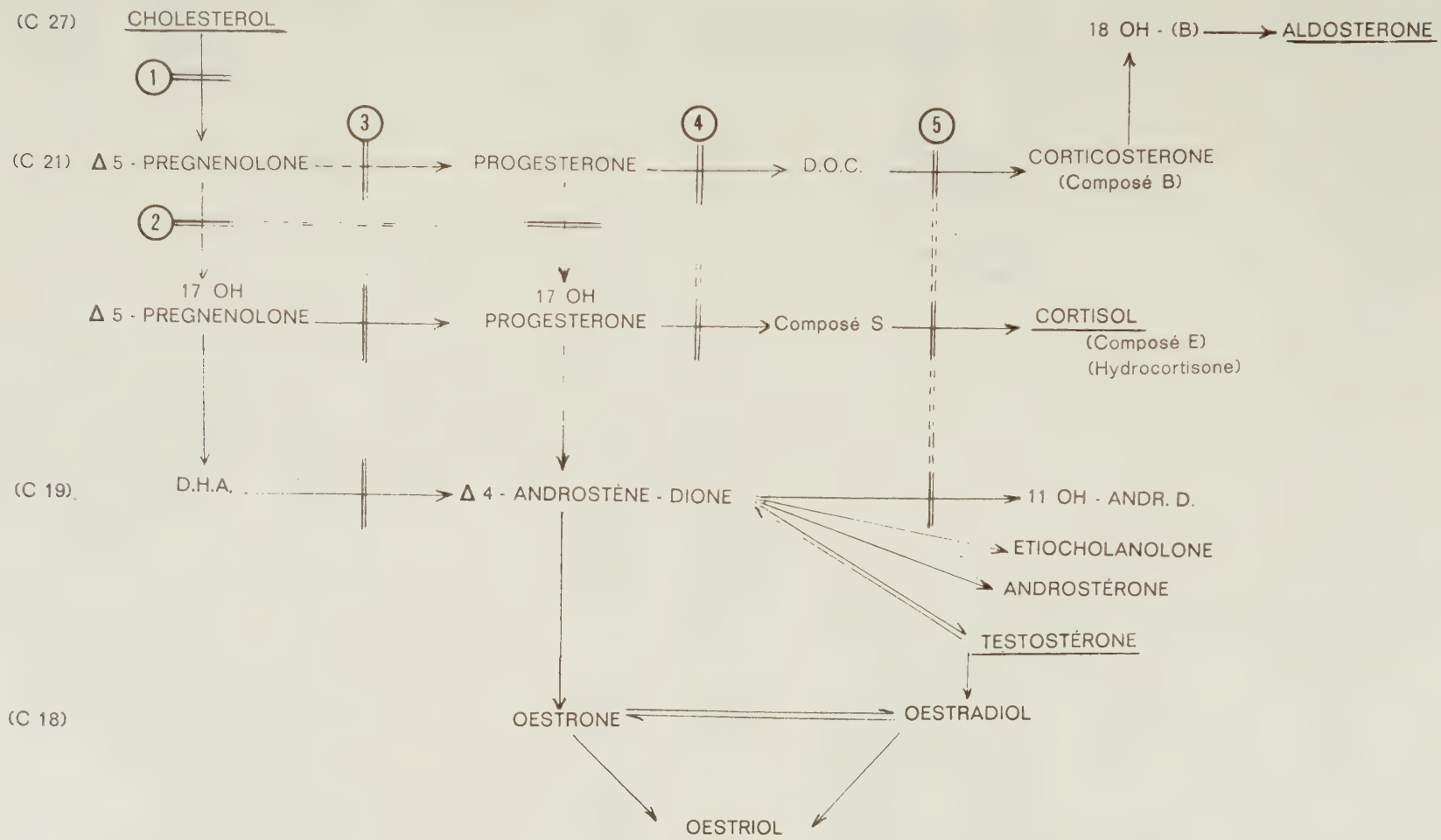


TABLEAU I : Régulation de la secrétion du Cortisol par "feed-back".

TABLEAU II - SCHEMA DE LA BIOSYNTHÈSE DES STEROIDES



(1) 20 - 22 Desmolase
20 α Hydroxylase
22 - Hydroxylase

(2) 17 α - Hydroxylase

(3) 3 β - ol - Déshydrogénase
Δ 4 - Δ 5 - Isomérase

(4) 21 β - Hydroxylase

(5) 11 β - Hydroxylase

1 - Son mode d'apparition : maladie génique, constitutionnelle, ne s'exprimant qu'à l'état homozygote, l'HSC obéit aux lois mendéliennes de la récessivité autosomique. Elle est ainsi familiale, atteignant statistiquement un sujet sur quatre dans la fratrie, quel qu'en soit le sexe. Les parents sont eux-mêmes sains, mais en réalité porteurs hétérozygotes du trait, comme la moitié de leurs enfants ; on retrouve souvent la notion de leur consanguinité (le gêne pathologique trouvant pour l'un et l'autre son origine chez l'ancêtre commun hétérozygote).

La fréquence de la maladie a été appréciée d'une part à 1 pour 5041 naissances à ZURICH (PRADER, 1958), d'autre part à 1 pour 67 000 naissances dans le Maryland (CHILDS, 1956), ce qui correspond à une fréquence génique respective de 1/141 et 1/585 dans ces populations. Aucune étude comparable n'a été menée à notre connaissance en France.

Quant à la détection des hétérozygotes, elle ne paraît pas accessible actuellement, encore qu'une publication récente (HALL et Coll. 1970) oblige peut-être à revenir sur cette assertion.

Le dépistage anté-natal de l'affection est possible, à partir du liquide amniotique, mais en fin de grossesse seulement (CAMACHO et Coll. 1969 , GUIBAUD P. et GUIBAUD S. 1970).

2 - Sa diversité clinico-biologique : le système enzymatique altéré, selon sa chronologie d'intervention dans la synthèse du cortisol, est responsable d'un complexe symptomatique qui lui est propre et qui tient à l'accumulation du substrat, à la déviation des réactions biochimiques par phénomène de régulation in situ, et au deficit des produits métaboliques ; ces derniers appartenant d'une part à la chaîne du cortisol, mais d'autre part aussi au groupe des minéralo-corcicoïdes (épargnant le Na) voire des androgènes (virilisant l'organisme) Cf TABLEAU II.

On décrit ainsi 5 variétés clinicobiologiques d'HSC qui, par ordre de fréquence décroissante sous les suivantes : deficits en 21 β hydroxylase ; en 11 β hydroxylase ; en 3 β -ol déshydrogénase, ou en Δ 4-Δ 5 isomérase ; en 17 α - hydroxylase ; et enfin en 20-22 desmolase, ou 20 α - hydroxylase, ou 22-hydroxylase (Cf. TABLEAU II).

Un autre facteur, non moins important, vient compliquer la classification clinico-biologique des HSC ; c'est celui de "l'intensité" du deficit enzymatique. Cette notion est fondée sur le grand éventail de sévérité des HSC de même appartenance enzymatique. Dans la variété en 21-hydroxylase notamment, la mieux connue, tous les intermédiaires existent entre la maladie à révélation néo-natale spontanément mortelle en quelques jours et la forme tardive se manifestant chez le grand enfant voire l'adulte sans pour autant mettre ses jours en danger. En réalité, ceci n'est pas pour surprendre, et pour deux raisons : d'abord parce que chacun des systèmes enzymatiques impliqués ici est un complexe intégrant plusieurs sous-unités fonctionnelles (jusqu' aux transporteurs d'hydrogène), ensuite parce que la structure même d'un gène comporte de multiples points "chauds", impacts possibles pour des mutations diverses capables d'une plus ou moins grande altération fonctionnelle de l'enzyme synthétisé à son modèle.

Il est intéressant de noter que dans une famille donnée, la maladie relève du même type et adopte la même symptomatologie. Cette observation satisfait l'esprit.

C - Les 5 variétés enzymatiques d'HSC peuvent être abordées à la lumière de ces notions préalables :

1 - LE DEFICIT EN 21 HYDROXYLASE est de loin le plus fréquemment observé (plusieurs centaines de cas publiés) et nous retiendra principalement. Prouvé par JAILER (1955), il est caractérisé biologiquement par :

- le déficit en cortisol, plus ou moins manifeste ;
- le déficit, plus ou moins manifestement associé, en aldostérone ;
- l'hyperproduction des précurseurs (en particulier Progestérone et 17 OH-Progestérone) ;
- l'hyperproduction d'androgènes (et d'oestrogènes).

a) Le déficit en cortisol n'y est jamais total. Sous l'effet de l'hyperstimulation hypophysaire constante, il peut même n'être pas évident : diminution variable des 17 hydroxy-corticostéroïdes (17 OHCS), urinaires surtout, et du taux de sécrétion du cortisol (CSR), contrastant avec un taux d'ACTH élevé, ou répondant mal à l'ACTH exogène. S'il a sa part dans les accès d'insuffisance surrénale aiguë qui guettent ces malades, il n'a en général pas de traduction clinique propre (rares hypoglycémies) et n'attire pas l'attention en soi.

Les autres éléments du syndrôme sont par contre à l'origine des deux grandes manifestations cliniques de la maladie : la perte du sel et la virilisation.

b) Le syndrome de perte du sel est à l'origine de l'une des manifestations cliniques cardinales. La plupart des auteurs admettent aujourd'hui qu'il est sous la dépendance à la fois du deficit en minéralo-corticoïdes (Doc et aldostérone) et de l'hyperproduction des précurseurs : Progestérone et sortout 17 OH-Progestérone, dont l'effet sali-diurétique a été montré.

Elle revêt des aspects cliniques de gravité très variable. Mais alors qu'il est classique de décrire deux formes cliniques, l'une avec la perte de sel et l'autre où cette dernière fait défaut, nous pensons plus conforme à la réalité de dire avec d'autres auteurs que cette perte de sel peut être sévère, moyenne, enfin minime (ou potentielle), mais qu'elle est toujours fondamentalement présente (LORAS et Coll. 1970).

+ Au maximum, il s'agit d'un diabète chloruré sodique sévère : après une courte période silencieuse d'une dizaine de jours après la naissance, période où la maladie est compensée pour des raisons encore mal élucidées (hormones d'origine maternelle, inactivation lente, éliminations rénales faibles ?) apparaît la polyurie osmotique qui, si elle n'attire pas l'attention en elle-même, entraîne rapidement perte de poids, anorexie, vomissements, parfois diarrhée, et tendance au collapsus. L'hypersudation participe aussi à ce phénomène. On

constate alors biologiquement : hypo-osmolarité sanguine, hyponatrémie, hypochlorémie, associées à hyperkaliémie, hyperazotémie, hyperprotidémie, et natriurèse encore non négligeable, avec rapport Na/K élevé dans les urines, ce qui en soi affirme le trouble fonctionnel du "couple" minéralo-corticoïdes/tubule rénal. L'hyperandrogénisme associé oriente d'emblée vers le diagnostic d'HSC.

L'évolution spontanée de cette forme -syndrome de DEBRE-FIBIGER- est mortelle. Seule la substitution hormonale double (glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes) associée à la supplémentation en sel, redresse la situation. Elle semble devoir être poursuivie toute la vie, son interruption entraînant la rechute du syndrome clinique et biologique.

L'exploration métabolique, lorsqu'elle peut être menée à bien, sur une courte période de privation thérapeutique, met en évidence la diminution importante du pool sodé échangeable et le faible taux de sécrétion d'aldostérone (ASR), malgré une activité rénine-angiotensine du sérum considérablement accrue. Elle montre également le taux considérablement élevé des corticoïdes cétogéniques (KGS) urinaires dont le prégnanetriol, dérivé de la 17 OH-Progestérone, est le principal constituant. En outre, l'établissement d'un régime sans sel est impossible dans cette forme sévère.

+ A un degré de moins, on observe la forme moyenne : elle peut se révéler par un accident néo-natal tardif comparable au précédent, ou encore par un tableau d'athrepsie du petit nourrisson : celui-ci, vomisseur chronique, hypotrophique, peut en imposer pour une affection digestive (sténose du pylore par exemple, voire intolérance alimentaire) ou pour une néphropathie.

Mais l'évolution va faire le départ avec la forme sévère, puisque l'on constate ici, à l'issue de la petite enfance, la bonne tolérance de la privation hormonale (minéralo-corticoïde) parfois même saline. L'explication de ce phénomène n'est d'ailleurs pas parfaitement claire : sans doute l'alimentation variée de l'enfant apporte-t-elle plus de sel que l'alimentation surtout lactée du nourrisson ; sans doute aussi faut-il tenir compte de la réduction progressive du pool sodé échangeable avec l'âge. Cependant survienne une agression (maladie infectieuse, intervention chirurgicale, traumatisme physique ou psychique) et l'on assiste à la précipitation dans l'insuffisance surrénale aiguë avec perte de sel.

Biologiquement cette forme a ses caractéristiques : au cours d'un régime normalement salé on y constate un pool sodique normal ou légèrement diminué ; le taux de sécrétion d'aldostérone est le plus souvent normal, parfois un peu faible, en contraste avec l'activité rénine plasmatique très élevée. Le régime sans sel, qui peut être transitoirement établi, aboutit à la diminution du pool sodé, à l'augmentation insuffisante et inconstante de la sécrétion d'aldostérone, tandis que la rénine s'élève considérablement. Il est intéressant de noter le parallèlisme du deficit en aldostérone et de celui du cortisol, lui-même capable de s'élever dans ces conditions de stress ou sous ACTH exogène.

+ Le degré suivant est celui de la perte de sel minime ou potentielle : la seule manifestation clinique de cet état pourrait être la survenue de crises d'insuffisance surréale aiguë avec collapsus et fuite sodée au cours des agressions. Si la petite enfance n'attire pas l'attention la révélation peut en être tardive, voire manquer.

L'expertise biologique lorsqu'elle est réalisée dans ces formes peu ou a-symptomatiques montre un pool sodé normal dans les conditions de base, un taux de sécrétion d'aldostérone élevé -ce qui a pu paraître paradoxal- ; mais celui-ci n'augmente pas ou pas assez sous régime sans sel, alors même que le pool sodé diminue. Quant à l'activité rénine, elle serait toujours élevée, et s'accroit franchement en tous cas par privation sodée ; c'est là un point qui nous semble fondamental (LORAS B. et Coll. 1970 ; SIMOPOULOS A.P. et Coll. 1971).

Nous pensons en effet, avec de nombreux auteurs, que la pathogénie de la perte de sel, quelle qu'en soit l'expression clinique, réside tout entière dans le blocage enzymatique que crée le deficit en 21-hydroxylase à la fois sur les deux chaînes métaboliques, du cortisol et de l'aldostérone. Nous pensons qu'à la forme grave correspond un deficit absolu en aldostérone, et en cortisol, aggravé par un surplus important de leurs précurseurs salidiurétiques, Progestérone et surtout 17 OH-Progestérone ; que plus le blocage enzymatique s'allège, plus le taux d'aldostérone est élevé et tend (sous la stimulation constante de la rénine et de l'angiotensine) à équilibrer la fuite sodée que crée l'excès des précurseurs ; que le rôle déséquilibrant du stress provient de l'augmentation de ces précurseurs, sollicités par l'élévation alors importante de la sécrétion d'ACTH.

D'autres auteurs (BRYAN, 1965, DEGENHART, 1965) sont amenés à penser qu'il existerait deux variétés de 21-hydroxylase, l'une agissant sur la chaîne de synthèse du cortisol, l'autre sur celle de l'aldostérone, et que la perte de sel sévère impliquerait le deficit associé de ces 2 enzymes. Divers arguments nous semblent s'opposer à cette éventualité ; ils ont été exposés dans la thèse de J. PONCET (1969) : les plus importants sont que tous les intermédiaires s'observent entre la perte de sel sévère et la perte de sel potentielle, qu'à condition de créer un stress par une privation sodée suffisante, il nous a toujours été possible d'observer le parallèlisme des taux de sécrétion de cortisol et d'aldostérone, qu'en outre l'intensité de la perte de sel a été montrée proportionnelle à la quantité des corticoïdes cétogéniques (KGS) éliminés dans les urines. Or les KGS rappelons-le, sont essentiellement ici constitués du prégnanetriol, dérivé de la 17 OH-Progestérone, précurseur du cortisol.

Ce point pathogénique méritait d'être souligné étant donné ses applications thérapeutiques.

c) L'hyperandrogénisme est le deuxième syndrome cardinal de l'HSC par deficit en 21-hydroxylase. Classiquement le seul à être constant, il réalise un tableau différent dans l'un et l'autre sexe ; c'est pourquoi il nécessite quelques digressions et figure ici en dernière position.

Comme la perte de sel il est variable en intensité.

+ Chez le garçon il réalise une pseudo-puberté précoce : parfois dès la naissance, on note le développement excessif des organes génitaux externes. Mais, dans les formes cliniques bien tolérées sous l'angle de la perte de sel, c'est habituellement au fil des mois ou des années qu'en l'absence de traitement l'hyperandrogénisme devient manifeste avec l'installation anticipée de tous les caractères sexuels secondaires : pilosité pubienne, puis axillaire, puis faciale, développement pénien, scrotal, prostatique, mue de la voix ; par contre, les gonades restent de volume infantile (sauf cas rares où l'on invoque la présence de tissu surrénalien en position intra-testiculaire), non sensibles et il n'y a pas d'éjaculations, ceci élimine la puberté précoce vraie, d'autant que le taux de FSH n'est pas en rapport avec la maturation sexuelle.

Le système osseux subit lui aussi l'influence de l'imprégnation androgénique et, complétant la scène pseudo-pubertaire, la croissance est rapide ; la maturation osseuse excessive aboutit à une soudure prématurée des cartilages de conjugaison donnant issue à une petite taille définitive, souvent inférieure à 1,50 m. Nous reviendrons sur ce point dans un chapître ultérieur.

+ Chez la fille l'aspect réalisé est de deux types selon la précocité de sa révélation : ici pseudo-hermaphrodisme féminin, là pseudo-puberté précoce hétérosexuelle.

Le pseudo-hermaphrodisme féminin (PHF) est constitué par l'association d'organes génitaux externes (OGE) intersexués ou masculins à un sexe génétique, un sexe gonadique et un tractus génital interne tous les 3 féminins.
La masculinisation des OGE au cours de leur formation embryonnaire et foetale est le fait d'une imprégnation androgénique précoce du sinus uro-génital.

Elle est plus ou moins poussée et, par convention, à la suite de PRADER (1954), il est habituel de classer les malformations observées en 5 types du plus féminin au plus masculin. Ils méritent d'être rappelés ici (TABLEAU III)

. Dans le type I, la seule anomalie est l'hypertrophie du clitoris,

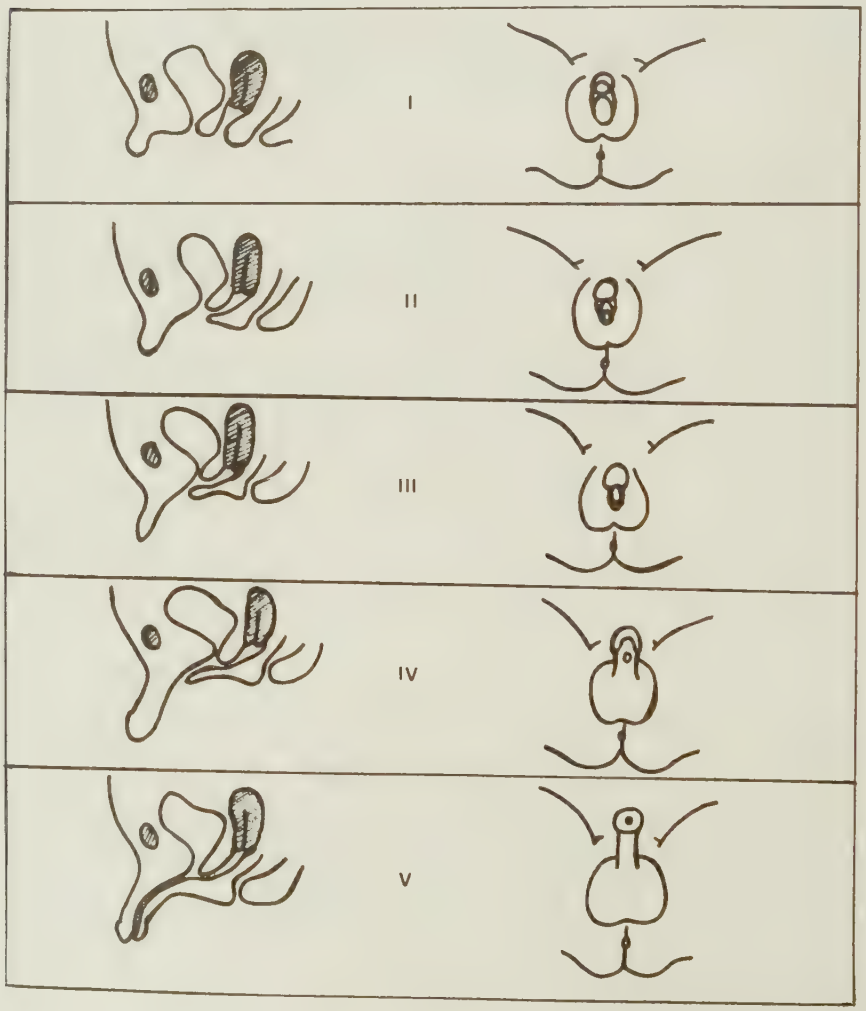
. dans le type II, outre cette hypertrophie, on constate un vestibule vulvaire étroit, en entonnoir, où urèthre et vagin s'abouchent séparément mais trop près l'un de l'autre ;

. dans le type III, le clitoris est volumineux, déjà péniforme, souvent coudé. Il y a fusion et épaississement des grandes lèvres prenant un aspect scrotal, avec persistance d'un orifice médian : ouverture d'un véritable sinus uro-génital où débouchent en profondeur à plein canal urèthre et vagin ;

. dans le type IV, on croit avoir à faire à un pénis hypospade, avec un prépuce en capuchon. L'abouchement vaginal se fait en profondeur dans la lumière uréthrale ; parfois même cette communication fait défaut. Dans ce type et le suivant existe une prostate.

. Enfin dans le type V, la masculinisation est complète, l'aspect extérieur étant celui d'un garçon cryptorchide. L'abouchement vaginal à l'urèthre est très postérieur et haut situé, souvent absent. (ROSENBERG B. et COLL. 1969).

TABLEAU III : Les cinq types du Pseudo-Hermaphrodisme Féminin, selon PRADER (1954).



Les types II et III sont habituellement considérés à priori comme ambigus ; les types IV et V généralement déclarés garçons à la naissance (et exposés aux dangers de la perte de sel inopinée) ; quant au type I il peut échapper aussi et sans doute faut-il voir ici une bonne part des formes à manifestation retardée.

La caractéristique de cette variété de PHF est son évolution progressivement virilisante en l'absence de corticothérapie. Elle s'oppose ainsi aux autres PHF (secondaires à une tumeur masculinisante maternelle, à un traitement hormonal en cours de grossesse, ou de nature dysplasique).

- La pseudo-puberté précoce hétérosexuelle constituée progressivement peut en être l'autre mode de révélation.

C'est ainsi que l'on assiste à l'accroissement du volume clitoridien, à la scrotalisation des grandes lèvres, à l'installation d'une pilosité pubienne, puis axillaire, sans développement mammaire et sans menstruation (encore que ces 2 éléments aient pu être observés) avec croissance rapide, à un âge encore infantile. La virilisation somatique se manifeste encore par la tendance à l'hirsutisme, à l'acné, à l'hypertrophie musculaire, à la mue vocale. L'aboutissant en est un adulte de petite taille, d'aspect plus ou moins androïde, dont les organes génitaux internes sont de type féminin, mais les ovaires scléro-atrophiques. Le retentissement psychique de cet ensemble symptomatique est constant mais parfois moins profond qu'on a pu le dire (BLEULER, 1965).

+ Globalement, dans tous les cas, l'hyperandrogénisme est marqué biologiquement par l'accroissement des 17 céto-stéroïdes urinaires (17 CS) que BLIZZARD et WILKINS (1957) situent :

entre	1 et 10 mg/24 h	jusqu'à 6 mois
	3 et 10 mg/24 h	de 7 à 12 mois
	4 et 30 mg/24 h	de 1 à 5 ans
	11 et 40 mg/24 h	de 6 à 9 ans
	16 et 50 mg/24 h	de 10 à 15 ans
	21 et 80 mg/24 h	au delà de 15 ans

alors que normalement, après la période néo-natale (où ils atteignent parfois 2 mg/24 h), ils sont d'environ 0,3 mg/24 h chez le nourrisson, s'élèvent d'abord lentement jusqu'à 8 ans où ils sont de 1,5 à 2 mg/24 h, puis rapidement jusqu'à 14 ans où ils sont de 5 à 8 mg, et n'augmentent plus alors que chez le garçon pour atteindre chez lui le taux de 12 à 15 mg/24 h à l'adolescence (GUINET et BERTRAND 1960, ROYER 1967).

L'étude chromatographique des 17 CS montre ici l'élévation importante des fractions 11 oxo-17 CS.

Les oestrogènes sont eux-mêmes augmentés mais n'ont habituellement pas de traduction clinique.

On a montré que la virilisation dépend essentiellement de la production périphérique de testostérone. Dans l'HSC celle-ci se fait en excès dans les deux sexes, en raison de la sécrétion accrue des précurseurs surrénaliens ; eux-mêmes sont doués d'un certain pouvoir androgénique : surtout la Δ4 - androstène-androstène-dione, mais aussi la D.H.A., sulfo-conjuguée ou non, et la 17 OH-Δ5- prégnénolone. (La virilisation foetale oblige à faire intervenir la conversion intra-placentaire de ces précurseurs surrénaliens).

+ Dans ces conditions, il serait satisfaisant de constater le parallèlisme entre l'intensité de la perte de sel et celle de la virilisation, toutes deux conséquences du même blocage enzymatique. Or, si ce parallélisme n'est pas absolu, l'on peut constater dans les quelques publications précises à ce point de vue (PRADER 1951, ROYER et RAPPAPORT 1965, PONCET 1969) qu'aux PHF les plus poussés correspond presque toujours une perte de sel sévère, et qu'à l'hypertrophie clitoridienne simple est rarement associée une fuite saline importante.

+ Peut-on évoquer, dans les formes à révélation tardive, le rôle de la puberté surrénalienne ? On a montré que chez l'enfant sain, la sécrétion surrénalienne est la première à se modifier au cours des phénomènes qui président à la puberté : la sécrétion de DHA augmente, globalement et proportionnellement, en particulier. On sait, d'autre part, qu'un excès important d'androgènes inhibe la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires et que dans les HSC précocement virilisantes, la puberté ne se déclenche pas. De là à penser que dans les formes mineures la puberté surrénalienne est à l'origine de la brusque poussée androgénique qui démasque la maladie (quitte ensuite à inhiber la puberté gonadique) il n'y aurait sans doute qu'un pas à franchir mais rien encore dans le domaine du déterminisme pubertaire ne nous permet réellement de le faire. Notons qu'on a observé des cas où la puberté s'était produite spontanément et même, exceptionnellement, des grossesses menées à leur terme avant tout traitement (FAGLIA et Coll. 1969).

d) Nous terminerons en rappelant l'hyperpigmentation, souvent constatée, car elle a une grande valeur diagnostique. Elle réapparaît lors des poussées d'insuffisance surrénale. On l'attribue à l'hypersécrétion d'ACTH, ou de MSH sa voisine biochimique.

2 - LE DEFICIT EN 11-HYDROXYLASE est déjà beaucoup moins fréquent (moins de 100 cas publiés). Créant un blocage plus périphérique sur la chaîne de synthèse du cortisol ; il aboutit au schéma biologique suivant, prouvé par EBERLENN et BONGIOVANNI (1955).

- déficit en cortisol
- deficit en aldostérone
- hypersécrétion de leurs précurseurs, composé S et Doc
- hypersécrétion d'androgènes

l'ensemble étant reproduit par l'administration de Métopirron.

. Le deficit en cortisol peut être mis en évidence essentiellement par l'étude du CSR. Par contre, les 17 OHCS sont augmentés ici, en raison des précurseurs, notamment du composé S (son dérivé, Tétra-hydro S, en est le constituant principal).

. Le trouble de la synthèse de l'aldostérone s'accompagne d'une hypersécrétion de Doc (desoxycostérone), son précurseur, doué lui-même d'un pouvoir minéralocorticoïde puissant, et (plus encore) d'un pouvoir hypertenseur.

La manifestation clinique habituelle est une hypertension artérielle sous régime normal. Celle-ci, d'importance variable, peut être sévère, mal tolérée, avec retentissement cardiaque. Elle régresse en général sous corticothérapie. Parfois, elle est inconstante, voire absente.

Certaines formes exceptionnelles de ce deficit s'accompagnent d'une perte de sel nécessitant un traitement compensateur.

Biologiquement, les stigmates de ce blocage comportent d'une part l'augmentation de la TH-Doc dérivé urinaire de la Doc, d'autre part l'augmentation, habituellement modérée, du dérivé de la 17 OH-Progestérone, le Pregnanetriol (dosé avec les KGS). L'effet antagoniste de la Doc et de la 17OH-Progestérone est probablement à l'origine des deux types de manifestations cliniques observées, fonction de la sévérité du blocage (LORAS et Coll. 1969).

. Quant à l'hyperandrogénisme, il est habituellement moins sévère et plus tardivement dépisté que dans le type précédent. L'augmentation des 17 CS urinaires en est le témoin. Leur chromographie met en évidence la diminution notable des composés 11 oxo- (ou oxy) conséquence du défaut de 11-hydroxylation.

3 - LE DEFICIT EN 3β OL-DESHYDROGENASE est encore plus rare (moins de 20 cas publiés). Découvert et prouvé par BONGIOVANNI (1961), il affecte une étape relativement précoce dans la synthèse du cortisol, et bloque à la fois et en outre les minéralocorticoïdes et les androgènes, aboutissant :

- au deficit en cortisol,
- au deficit en aldostérone,
- au deficit androgénique (et oestrogénique)
- à l'hyperproduction des précurseurs lointains, notamment la DHA.

Cliniquement, perte de sel sévère et hypoandrogénisme dominent la scène.

. La perte de sel est habituellement majeure et à l'origine de la mort de la majorité des malades, malgré le traitement substitutif.

Cependant, on a décrit des observations où elle n'était pas évidente. Pour BONGIOVANNI elles relèveraient d'un deficit mineur (cité par ZURBRUGG).

. Le blocage sur la chaîne des androgènes se situe après le stade initial de la dé hydroépiandrostérone (DHA), androgène faible. Il affecte aussi bien la synthèse gonadique que surrénalienne. Chez le garçon, de fait, on observe habituellement à la naissance des OGE ambigus, pseudo-hermaphrodisme masculin.

Chez la fille, au contraire, la DHA manifeste son faible pouvoir androgénique, par un certain degré de pseudo-hermaphrodisme, féminin. On peut présumer de l'impubérisme ultérieur.

Cette forme d'HSC est affirmée sur la conjonction de 17 OHCS effondrés, de 17 CS augmentés, au sein desquels la chromatographie montre l'élévation considérable et exclusive de la DHA.

4 - LE DEFICIT EN 17 HYDROXYLASE est exceptionnel puisque 6 cas seulement en ont été publiés, tous chez des adolescents ou des adultes. Il crée un blocage à l'origine des chaînes de synthèse du cortisol et des androgènes, la seule voie ouverte étant celle des minéralocorticoïdes.

L'absence de crise d'insuffisance surrénale aiguë y est remarquable, peut-être liée à l'effet légèrement glucocorticoïde des précédents.

La symptomatologie est dominée par l'HTA, observée dans tous les cas, avec hypokaliémie, et par le deficit androgénique qui chez l'homme est à l'origine d'un PHM (reproduisant parfois le tableau du testicule féminisant) et chez la femme d'une aménorrhée primaire, avec impubérisme (parfois pseudo-turnérienne).

Le diagnostic biologique s'appuie sur l'abaissement des stéroïdes urinaires (17 OHCS, 17 CS, KGS) où seule la TH-Doc est accrue. L'aldostérone elle-même n'apparaît pas élevée ; elle est au contraire effondrée, l'excès de DOC freinant la rénine. Le deficit oestrogénique contraste avec l'élévation des FSH et LH. (Cf. BOVIER-LAPIERRE, 1971 a).

5 - L'HYPERPLASIE LIPOIDE DES SURRENALES décrite par PRADER et GURTNER (1955) est également exceptionnelle.

Cliniquement, l'hyperplasie lipoide des surrénales se manifeste par une perte de sel gravissime aboutissant toujours à la mort et par une hypo-androgénisation importante des garçons (pouvant présenter des OGE parfaitement féminins), les filles ayant une morphologie normale. C'est l'autopsie qui révèle l'hyperplasie cérébriforme des surrénales dont le cortex est chargé de dépôts de cholestérol et de lipides, comme d'ailleurs les cellules de Leydig des testicules.

Cette forme d'HSC est compatible avec le blocage initial de toutes les chaînes de synthèse surrénaliennes -entre le cholestérol et la Δ 5-Prégnénolone- tel que le réaliseraient le deficit en 20-22 desmolase, en 22 hydroxylase ou en 20α hydroxylase (Cf DAVID M. 1970).

Ses rapports nosologiques avec l'hyperplasie congénitale du cortex surrénal foetal, décrite par MORAGAS et BALLABRIGA (1969), ne sont pas établis.

-:-:-:-

L'évolution de la connaissance de l'HSC s'est faite en réalité par paliers, fruits des grandes étapes historiques de la science médicale :

- Elle s'ouvre en 1865 avec l'observation autopsique relatée par l'Italien CRECCHIO : il s'agissait d'un "homme" de 43 ans, décédé au cours d'un accès de diarrhée et vomissements comme il en présentait parfois ; de stature un peu faible, il était porteur d'un "hypospadias" du 1er degré, d'une apparente cryptorchidie bilatérale, mais en réalité d'OGI féminins au complet et de surrénales volumineuses. Déclaré fille à la naissance, il avait été assigné au sexe masculin à 4 ans. Sa vie ultérieure, riche en péripéties, ne laissait pas de doute sur sa réelle identification masculine.

- De 1885 à 1925 s'autonomise le cadre anatomo-clinique de la maladie : MARCHAND à Berlin (1886) reconnait un lien entre PHF et hyperplasie surrénalienne. En France, quelques années plus tard APERT (1910) et GALLAIS (Thèse, Paris 1912) établissent le rapport de causalité et font naître le terme de "syndrome surréno-génital".

D'autre part, diverses publications européennes aboutissent à isoler l'entité clinique qui portera le nom de 2 de ses principaux auteurs, DEBRE (1925) et FIBIGER (1905) : athrepsie du nourrisson par vomissements et souvent diarrhée, pseudo-hermaphrodisme féminin, absence de malformation génitale chez les garçons, mort en quelques jours à quelques mois ; plusieurs de ces observations sont familiales. DEBRE et SEMELAIGNE en 1925, réunissent ces éléments et établissent un lien entre la scène clinique univoque et l'existence de l'hyperplasie congénitale des surrénales.

- A partir de 1935, les techniques de laboratoire en plein essor vont faire progresser les connaissances dans plusieurs directions, sous l'impulsion, en particulier, des chercheurs américains : le dosage des 17 CS mis au point par ZIMMERMANN (1935), rend mesurable l'hyperexcrétion d'androgènes ; BUTLER et WILKINS, (1939-40) mettent en évidence les troubles électrolytiques des insuffisances surrénales aiguës et du syndrome de DEBRE-FIBRIGER ; dans les années 40, c'est l'extraction d'androgènes à partir du tissu surrénalien par REICHSTEIN, l'attribution de cette sécrétion à la zone réticulée du cortex surrénalien par BLACKMAN, et la première phase des expériences fondamentales de JOST sur la différenciation de l'appareil génital (1947-1953).

- C'est alors, qu'entre 1950 et 1952, WILKINS et Coll. BARTTER et Coll. démontrent l'effet suppresseur de la cortisone sur la sécrétion androgénique surrénalienne chez les malades atteints d'HSC ; l'application de cette découverte au traitement de la maladie en est contemporaine.

Découverte de génie sans doute, mais non pas attribuable au pur hasard : elle vient 10 ans après le traitement de la perte de sel par la Doc, et aussi après l'essai d'autres dérivés stéroïdiens dans l'HSC (le tout par les mêmes auteurs), peu après les débuts de l'expérimentation animale de la cortisone et

de son utilisation dans divers états pathologiques humains ; enfin, au moment même de la 1ère Conférence internationale sur l'ACTH.

- Les techniques ont encore progressé depuis, les méthodes "in vitro" de perfusion des glandes, de séparation chromatographique et de dosage chimique des produits d'extraction, l'administration "in vivo" de stéroïdes exogènes, de leurs précurseurs, d'ACTH, le marquage radio-isotopique, en particulier, ont abouti à la compréhension physiopathologique de l'HSC, à la description de ses 5 variétés, au défrichement de la forêt-vierge des sécrétions surrénaliennes. Soulignons ici le rôle primordial des équipes de BARTTER, de JAILER, de PRADER, de BONGIOVANNI.

Mais c'est aussi l'ère thérapeutique qui a commencé du même coup et a ouvert la porte sur d'autres aspects de l'HSC.

CHAPITRE I

LE TRAITEMENT DE L'HSC - DONNEES DE LA LITTERATURE

Il convient d'opposer deux époques dans l'histoire du traitement de l'HSC :

1° - Avant 1950, aucun des moyens thérapeutiques proposés contre l'hyperandrogénisme n'est satisfaisant : la surrénalectomie subtotale, la radiothérapie antitumorale sur les régions surrénaliennes ont, tout au plus, un effet transitoire ; les oestrogènes ont une efficacité réduite sur l'apparition des caractères sexuels secondaires féminins.

Vers 1939-40, le premier pas est franchi dans le sens de la substitution hormonale avec le traitement du syndrome de perte de sel préconisé par WILKINS et RICHTER (1940 a et b) : établissant un lien avec la fuite sodée de la maladie d'Addison, ces auteurs maintiennent en vie un nourrisson de sexe masculin par l'administration d'un supplément de sel quotidien et par des injections de Desoxycorticostérone (Doc) IM ; ce malade survit à 11 ans 1/2 (GARDNER et Coll. 1950) et à 16 ans (IVERSEN 1955) : il reçoit encore à cet âge un supplément de sel, et de la Doc sans forme d'implants sous-cutanés. Il a évolué comme une forme hyperandrogénique pure. L'essai de suppression de la Doc, réalisé à 7 ans 1/2 sous contrôle clinique et biologique, a été mal toléré.

Dans la revue générale qu'il consacre à l'HSC avec perte de sel, en 1955, IVERSEN peut faire état de 54 enfants traités jusqu'alors, dont 19 restent en vie ; parmi eux, 10 ont plus de 5 ans ; d'autre part, 12 (7 de moins de 5 ans, 5 de plus de 5 ans) reçoivent encore sel et Doc, alors que les 7 autres (âgés de 3 à 11 ans) se suffisent de sel. Par contre, les 81 cas rapportés jusque là en l'absence de traitement sont tous morts.

2° - Depuis 1950 à 52, la corticothérapie s'impose comme le traitement de base de l'HSC.

La première publication de WILKINS et coll. à cet égard (1950) concerne une jeune fille de 15 ans porteur d'une forme hyperandrogénique pure ; le cours de la maladie n'a pas été influencé par la surrénalectomie subtotale pratiquée vers 6 ans. L'enfant est suivie depuis plus de 10 ans aux Johns Hopkins Hospital (Baltimore) lorsqu'il est décidé de faire un traitement cortisonique d'épreuve, dans le but précis de freiner la sécrétion d'ACTH. Après une observation clinique et biologique de 10 jours, elle reçoit quotidiennement 4 injections de 25 mg de cortisone IM pendant 15 jours : l'excrétion urinaire des 17 CS diminue dès le 2e jour et se stabilise à des taux normaux à partir du 4e jour ; l'évolution biologique est comparable pour les 11-oxystéroïdes -sauf légère élévation secondaire- et les oestroïdes urinaires ; il n'est pas observé d'effets secondaires nocifs, tant sur les électrocytes que sur la tolérance glucidique et la T.A. ; l'hirsutisme ne paraît pas influencé ; quant à la durée d'action de la cortisone, jugée sur l'excrétion urinaire des stéroïdes, elle se maintient jusqu'au 10e jour après l'arrêt de l'épreuve. Les auteurs soulignent dès lors l'intérêt thérapeutique de cette substance dans l'HSC, et ils estiment nécessaire l'établissement de la dose minimale active. BARTTER et coll. (1950) aboutissent au même résultat.

Quelques mois plus tard, l'équipe de WILKINS peut faire état de 6 malades traités et l'année suivante (1951) de 10 malades (dont 1 de PRADER et 1 de FABER) ; l'effet favorable sur l'hyperandrogénisme biologique est confirmé dans tous les cas ; il a été observé la disparition des érections, le déclenchement de menstruations chez deux filles de 18 ans 1/2 et 8 ans 1/2 avec le développement des seins et l'apparition de sécrétions vaginales, le faible résultat sur l'hirsutisme préexistant, la disparition de la pigmentation, l'influence nulle ou faible sur la perte de sel. Une forme avec HTA fait partie de cette série : les chiffres tensionnels se normalisant en quelques semaines, ce que confirme l'observation de SHEPARD et CLAUSEN (1951). Enfin, 2 fois ont été relevés des incidents iatrogènes : 1 syndrome de Cushing chez un nourrisson après plusieurs mois de cortisone IM 25 mg/j, et une crise d'agitation aiguë avec poussée hypertensive chez un enfant de 2 ans 1/2 (2e cas avec HTA initiale) au 10e jour du traitement par cortisone IM 50 mg/j. Il reste encore, selon les auteurs, à observer l'effet thérapeutique à long terme (risque d'échappement, ou d'atrophie surrénalienne ?). BARTTER et coll. (1951) confirment, eux aussi, leur première publication.

Et en 1952, avec l'expérience de 11 malades personnels (6 PHF de plus de 8 ans, 3 PHF infantiles avec perte de sel, et 2 pseudo-pubertés précoces masculines), WILKINS et Coll. jettent les bases de ce qu'ils tiennent pour le traitement de l'HSC : le but à atteindre est l'abaissement des 17 CS urinaires : en dessous de 8 mg/j après 8 ans et autour de 1 mg/j chez le nourrisson. Le traitement d'attaque est conseillé par voie IM. et la posologie avoisine 50 mg/j après 8 ans, 25 mg/j chez le nourrisson ; en 5 à 10 jours, on peut passer au traitement d'entretien. Celui-ci peut être intra-musculaire ou oral ; dans le 1er cas, les injections peuvent être quotidiennes ou cumulées tous les 2 à 4 jours : la posologie après 8 ans paraît voisine de 25 mg/j (ou 75 mg tous les 3 jours,

ou 100 mg tous les 4 jours) ; chez le nourrisson 5 mg/j à 25 mg tous les 4 jours semblent suffire ; la voie orale impose des prises pluriquotidiennes et une posologie 2 à 3 fois supérieure à la précédente ; l'hydrocortisone semble avoir un effet équivalent à celui de la cortisone ; il ne s'agit que d'indications de référence, chaque malade semblant avoir des besoins propres. Le traitement de la perte de sel doit être associé le cas échéant. En cas de stress ou d'infection, les 17 CS s'élèvent, et il faut accroître l'apport en sel plutôt que celui de la cortisone, selon les auteurs.

Dès lors, toutes les publications font état des directives thérapeutiques de WILKINS. Citons en France LAROCHE et Coll. 1952, DECOURT et Coll. 1953, JEUNE ET CHARRAT 1953, DEBRE et Coll. 1954, BERNHEIM et Coll. 1954.

En Suisse, PRADER (1953) rapporte son expérience à propos de 14 malades traités, allant de 3 à 37 ans : la cortisone a été utilisée soit per os, soit par voie IM, soit encore sous la forme d'une préparation-retard IM. L'auteur préconise la surveillance régulière par les 17 CS urinaires, la taille et la maturation osseuse chez l'enfant, la TA et le poids ; il met l'accent sur la nécessité d'un traitement précoce et modulé régulièrement ; il considère que son indication doit être discutée chez les sujets d'âge avancé, de l'un ou l'autre sexe (en fonction du désir de fécondité notamment).

Les années suivantes ne vont voir que se préciser le schéma initial de WILKINS, soit par son équipe même (BLIZZARD et WILKINS, 1957 ; WILKINS 1960 et 1962 ; MIGEON 1968) soit par d'autres auteurs (ROYER 1960, RAITI et NEWNS 1964, ROYER ET RAPPAPORT 1965, SERINGE et Coll. 1966, JOB et Coll 1970). C'est de ces différentes publications, et des traités de pédiatrie et d'endocrinologie, que se dégagent les règles actuelles du traitement de l'HSC.

-:-:-:-

Le principe thérapeutique est de suppléer au déficit en cortisol par un stéroïde cortisone-like et, ainsi, du supprimer l'excès des précurseurs pathogènes (androgènes ; salidiurétique ou au contraire hypertenseurs). En outre la suppléance doit être exercée vis à vis de l'aldostérone et du sel dans les formes avec perte de sel patente (La plastie du PHF est en outre à réaliser).

L'application de ce principe est essentiellement variable d'un malade à l'autre en fonction de "l'intensité" du deficit enzymatique. Elle est fondée sur la surveillance très étroite des différents paramètres reconnus utiles.

A - LE TRAITEMENT DES FORMES "VIRILISANTES PURES" relève de la suppression isolée de l'excès d'ACTH.

1 - WILKINS recommande d'assurer d'abord une suppression rapide par la cortisone IM avant d'instituer le traitement d'entretien, celui-ci, IM ou oral, devant ne comporter que la dose minimale nécessaire à la freination.

La cortisone IM se résorbe lentement sur 3 à 4 jours ; les injections d'abord quotidiennes, pendant 5 à 10 jours, créent une dose de charge fortement suppressive. L'espacement ultérieur des injections tous les 3 ou 4 jours maintiendra un niveau uniforme de suppression.

Cependant, la voie orale peut être substituée à la voie IM. L'absorption sous cette forme est rapide, et la 1/2-vie limitée à 2 heures environ ; aussi les prises doivent-elles être répétées 2 à 4 fois par jour et la posologie quotidienne active est-elle 2 à 3 fois supérieure à celle de la voie IM. L'hydrocortisone est la substance de choix.

2 - Les doses recommandées par l'auteur (1960-1962) sont les suivantes :

- Après 6 ans : dose d'attaque, 100 mg/j - Dose d'entretien 25 mg/j en IM (75 mg tous les 3 jours) ou 50 à 75 mg/j per os.
- De 2 à 6 ans : dose d'attaque, 50 mg/j - Dose d'entretien 16 à 25 mg/j IM (50 à 75 mg tous les 3 jours) ou 25 à 50 mg/j per os.
- Avant 2 ans : dose d'attaque, 25 mg/j - Dose d'entretien 8 à 12 mg/j IM (25 à 37,5 mg tous les 3 jours) ou 15 à 20 mg/j per os.

Depuis quelques années, à la suite des effets constatés notamment sur la croissance staturale, la tendance est à la modération (RAPPAPORT et coll. 1968 ; MIGEON 1968, ZURBRUGG 1969) : d'un commun accord, ces différents auteurs se réfèrent aux taux de sécrétion physiologique du Cortisol (voisin de 12 mg/m2/j) et conseillent de se limiter à la posologie quotidienne équivalente pour la voie IM (à multiplier par 2 pour la voie orale). Pour MIGEON, un enfant de 7 à 8 ans ne doit pas recevoir plus de 12 mg/j de cortisol injectable et de 25 mg/j de cortisol per os. ZURBRUGG arrive à maintenir le traitement freinateur per os à 15 mg/m2/j en répartissant les prises de façon à calquer le cycle de cortisol : 50 % de la dose le matin, 25 % au début de l'après-midi et 25 % aussi près de minuit que possible.

Cette dernière méthode d'administration est celle que nous tendons à utiliser actuellement ; elle nous semble aussi satisfaisante que celle qui consiste à faire absorber la totalité de la dose le soir en vertu de la découverte de NICHOLS et coll (1965) sur le pouvoir freinateur des glucocorticoïdes ; elle nous paraît plus physiologique de surcroît.

3 - La substance thérapeutique peut être éventuellement un cortisone-like de synthèse. Encore faut-il tenir compte des équivalences des doses, sur lesquelles nous reviendrons.

4 - Seul l'effet thérapeutique constaté est apte à guider le choix de la posologie adéquate : la surcharge cortisonique crée un retard de croissance et de maturation, l'insuffisance du traitement se manifeste par la persistance de l'hyperandrogénisme et l'avance de maturation ; par contre la dose satisfaisante aboutit à un développement somatique normal et n'entraîne pas d'anomalies métaboliques.

5 - La plupart des auteurs fixent le rythme de surveillance à intervalles réguliers de 2 à 6 mois. Les critères de jugement sont constitués par les données de l'examen clinique (taille, poids, TA, coloration des téguments, pilosité, état général), de l'examen radiologique du squelette (tous les semestres à tous les ans) et enfin du dosage biologique des stéroïdes urinaires.

Outre les 17 CS, il est apparu que les KGS sont un moyen de surveillance majeur dans l'HSC. Rappelons que les KGS sont constitués ici presque exclusivement du Prégnantriol (PGT), qui dérive des précurseurs accrus du cortisol (les autres stéroïdes cétogéniques étant très diminués dans l'HSC) ; il convient de connaître la valeur normale des KGS (LORAINE et BELL 1966, BERTRAND et coll. 1967).

avant 2 ans	1,5 à 2,5 mg/j
de 2 à 10 ans	2,2 à 5 -
de 10 à 15 ans	3 à 8 -
Hommes adultes	8 à 18 -
Femmes adultes	5 à 13 -

Pour ZURBRUGG, les KGS (ou le PGT) constituent le paramètre le plus spécifique et le plus sensible pour l'appréciation du degré de freination. Les 17 CS apportent cependant des renseignements complémentaires précieux : ils doivent être aussi proches que possible de la normale (cf. Introduction) ; il faut tenir compte du fait que 5 à 10 % du cortisol administré per os se retrouvent sous forme de 17 CS urinaires (ce qui apparaît souvent négligeable).

B - LE TRAITEMENT DES FORMES AVEC PERTE DE SEL doit s'envisager dans deux situations différentes :

a) En cas de spoliation grave (déshydratation ou collapsus) le traitement revêt un caractère d'urgence impérative. Il comporte l'administration de sel, par voie intra-veineuse (I.V.), et de minéralocorticoïdes ; l'apport de cortisol s'impose également, mais lorsque le diagnostic n'est pas assuré, à la phase de décompensation inaugurale, celui-ci peut être retardé de quelques heures à quelques jours pour permettre le recueil des urines dans l'intervalle.

1 - La quantité de sel à perfuser peut être calculée en fonction des "besoins" (la perte de poids, la natrémie et l'appréciation des fuites journalières rentrent dans leur détermination). ROYER recommande pour sa part, d'utilise un mélange de 160 cc de Na Cl à 10 % et de 2 litres de serum glucosé isotonique,

d'en perfuser 50 ml/kg en 30 mn, 50 ml/kg dans l'heure et demie suivante, et 150 ml/kg dans les 22 heures suivantes. A Lyon, le protocole utilisé est peu différent et consiste à apporter également 1 g de Na Cl/kg au cours des premières 24 heures : cette quantité est réalisée pour moitié en serum physiologique et pour moitié en serum salé hypertonique à 20 % ; la moitié du mélange (0,5 g/kg) est perfusée en 2 heures et le reste dans les 22 heures suivantes.

Si l'état clinique le permet et si la natrémie n'est pas inférieure à 130 mEq °/oo, la même quantité de sel peut être apportée par la bouche, en 4 à 6 prises par jour. C'est habituellement le cas le lendemain de l'accident.

2 - Les minéralocorticoïdes sont administrée par voie intra-musculaire (I.M.) sous la forme d'une solution d'acétate de Doc (anciennement Percortène, puis Syncortyl) : l'injection initiale est de 2,5 ou 5 mg en fonction de l'âge et de l'état clinique ; elle peut être renouvelée au besoin dans la journée (jusqu' à 1 mg/kg/j). Les jours suivants, la dose et le rythme des injections doivent être réévalués.

Si l'on dispose d'une préparation aqueuse à usage IV, on peut perfuser lentement 10 mg jusqu'à 3 fois par 24 heures.

Pour les auteurs américains, il est conseillé de lutter contre l'hyperkaliémie, si elle est importante, par du serum bicarbonaté ou une solution calcique.

3 - La surveillance doit être pluriquotidienne. Elle doit tenir compte du poids, de la TA, des signes cliniques de spoliation ou de surcharge hydrosaline, et du taux des électrocytes plasmatiques.

4 - Quant au cortisol, il doit être apporté également par voie IV ; le risque de surcharge est en pratique négligeable ici. La posoligie de base est de 10 mg/kg/j d'hémisuccinate d'hydrocortisone ; elle peut être augmentée sans danger réel. Nous administrons à Lyon 5 mg/kg en cours des 2 premières heures et 5 à 10 mg/kg au cours des 22 heures suivantes.

5 - Après la réanimation d'urgence, il reste à déterminer la posologie minimale d'entretien : la quantité de sel et de Doc sont évaluées d'après la surveillance journalière des critères déjà cités, éléments de référence essentiels. Quant à la cortisone, elle est administrée par voie IM ou orale et rapidement diminuée pour atteindre en quelques jours la dose présumée suffisante pour l'âge et le poids.

b) Le traitement de fond de la perte de sel est à associer au cortisone-like au cours de l'HSC avec perte de sel patente.

1 - La priorité est habituellement donnée au sel, sous la forme de sachets de sel cristallisé ou d'ampoules de Cl Na en solution hypertonique (à 20 %, 5 cc = 1 g), à répartir dans l'alimentation. La quantité est variable de 2 à 5 g/j, voire 8 g/j.

2 - La Doc est associée au besoin, à raison de 1 à 5 mg/j en IM ; les injections peuvent être cumulées tous les 3, voire tous les 7 jours. L'assujettissement regrettable à ces injections a pu être pallié de différentes façons. L'implantation de pellets, sous cutanée, a été préconisée par WILKINS ; elle est possible dès les premiers mois de la vie ; ce faisant, on réalise un apport massif d'acétate de Doc à résorption lente, étalée sur 6 à 12 mois ; la dose à implanter est calculée sur la base de 100 mg de pellets pour 0,3 mg/j de Doc IM (DEBRE et coll estiment pour eux que 100 mg de pellets équivalent même à 2 mg/j de Doc IM) ; l'avantage est ici constitué par la rareté de ces implants (en moyenne 3 en 2 ans) ; cependant le manque de souplesse de ce traitement apparaît évident. Un autre moyen a été préconisé, qui consiste à utiliser une préparation-retard d'acétate de Doc à usage IM (Percortène-retard) ; les injections peuvent être alors espacées toutes les 3 semaines à tous les mois ; la posologie est calculée sur la base des 2/3 de la Doc IM nécessaire pendant la période équivalente ; ce procédé a été lui aussi utilisé pendant plusieurs années, mais dès 1960, WILKINS émettait des réserves à son égard, du fait de la difficulté de son maniement chez le nourrisson.

Le véritable progrès revient à l'utilisation de la 9α-Fluorohydrocortisone. Dérivé synthétique du cortisol, elle a d'abord été utilisée comme un cortisone-like à pouvoir minéralocorticoïde associé. En réalité, son effet aldostérone-like très puissant s'est révélé fortement prédominant et elle n'est plus utilisée qu'à ce titre aujourd'hui dans le traitement de l'HSC. Elle existe sous la forme de comprimés à 1 mg et 100 γ (Florinef) et à 50 γ (Fludrocortisone) ; en France, elle est délivrée par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris. La posologie conseillée est de 50 à 150 γ/j en trois prises pour ROYER, 250 à 600 γ/m2/j pour ZURBRUGG. Son mode d'administration, son efficacité régulière ont donné satisfaction à tous les auteurs. Elle impose de ce fait une surveillance étroite des signes de surcharge.

C - LA CRISE DE DECOMPENSATION AIGUE est l'accident à craindre en permanence dans l'HSC. Sa prévention est le 3e volet thérapeutique de la maladie.

Rappelons que toutes les circonstances traumatisantes sont à considérer comme pouvant entraîner une crise : état fébrile (quelle qu'en soit la cause), traumatisme physique y compris les interventions chirurgicales (celles du PHF notamment) et traumatisme psychique. L'élévation du taux d'ACTH et des précurseurs salidiurétiques peut aboutir, dans toutes ces conditions, à la décompensation, même dans les formes réputées virilisantes pures ; la crise surprend souvent par la brutalité de sa survenue.

Le traitement préventif est à exercer dès lors qu'apparaît un état prédisposant. Nous utilisons les directives suivantes :

1 - En cas de fièvre supérieure à 38°5, ou de traumatisme, la dose de cortisone est doublée, voire augmentée jusqu'à 2 à 5 mg/kg pour la ou les journées correspondantes ; l'apport de sel quotidien est augmenté.

2 - En cas de vomissements associés, la cortisone est administrée sous forme injectable et l'on y associe de la Doc IM 2,5 ou 5 mg selon l'âge et à renouveler au besoin.

3 - Il est capital d'éduquer à cette discipline sanitaire l'enfant ou ses parents, ainsi que le médecin de famille susceptible d'être appelé à tous moments. C'est d'eux, autant que des médecins hospitaliers, que dépend le pronostic vital de la maladie. Tous les auteurs insistent sur ce point fondamental. JOB et Coll (1970) munissent leurs malades d'une fiche signalétique indiquant la marche à suivre en cas de décompensation aiguë inopinée.

4 - Le retour à la posologie d'entretien habituelle doit être rapide, en 3 à 6 jours. MIGEON (1968) met l'accent sur cette règle destinée à prévenir les risques de la surcharge cortisonique.

5 - Pour ce qui est de la préparation aux interventions, notre protocole est le suivant :

1) La veille de l'intervention, l'enfant reçoit une injection IM de cortisone 2 à 5 mg/kg selon l'âge. 2) le matin de l'intervention, il reçoit la même injection de cortisone, plus une injection de Syncortyl 2,5 à 5 mg ; une perfusion IV est installée, apportant d'une part du sel (0,5 g/kg pour les 24 heures), d'autre part de l'hémisuccinate d'hydrocortisone (2,5 mg/kg au cours de l'intervention, et 2,5 mg/kg jusqu'au lendemain matin) ; le soir même au besoin, on renouvelle la cortisone IM. 3) le lendemain de l'intervention, l'enfant reçoit à nouveau cortisone et Syncortyl IM, et du sel à raison de 1 g/kg pour la journée. 4) en 4 jours la posologie est ramenée à celle du traitement d'entretien. 5) l'état clinique, le poids, la TA, les électrolytes sanguins sont contrôlés au moins deux fois par jour.

6 - La prévention s'exerce encore d'autre façon : les vaccinations sont conseillées contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la rougeole ; le BCG est également conseillé. Par contre, la vaccination antivariolique (VAV) est contre-indiquée (ROYER 1965). L'attitude vis-à-vis du vaccin antirubéoleux n'est pas encore précisée ; à priori, il ne semble pas devoir être contre-indiqué.

Enfin, chaque nouveau-né de la fratrie doit faire l'objet d'un dosage des 17 CS et des KGS (ou du PGT) quelques semaines après sa naissance. Nous ne reviendrons pas ici sur le dépistage des hétérozygotes, encore expérimental.

D - LE MANIEMENT THERAPEUTIQUE DES CORTICOSTEROIDES mérite quelques notions supplémentaires.

Tous ont été utilisés, soit par WILKINS, soit par d'autres, et la préférence, en ce qui concerne les cortisone-like, va encore à l'hydrocortisone

(WILKINS 1960-62, ROYER 1965, MIGEON 1968) hormone physiologique douée d'un pouvoir gluco-corticoïde prédominant (mais, dans une certaine mesure, aussi minéralocorticoïde). L'action plus puissante et prolongée de ses dérivés oraux dépend probablement en partie de leur moindre dégradation, mais en contre-partie elle les rend de maniement moins souple ; en outre, ils ont souvent des effets secondaires indésirables (TABLEAU IV).

TABLEAU IV

Effets comparés des divers corticostéroïdes

(SOFFER et coll. 1961)

Agent Hormonal	Effet sur la rétention du sodium	Effet sur l'excrétion du potassium	Effet sur le métabolisme glucido-protide	Effet inhibiteur sur
Cortisone	1	1	1	1
Cortisol (Hydrocortisone)	1,25	1	1,25	1,25
Prednisone (Cortancyl)	0	léger	3 - 5	3 - 5
Prednisolone (Hydro-Cortancyl)	0	léger	3 - 5	3 - 5
6 α methyl-prednisolone (Medrol)	0	léger	4 - 6	3 - 5
9 α fluoro-16 α hydroxy prednisolone (Triamcinolone)	0	?	4 - 6	3 - 5
9 α fluoro-16 α méthyl-prednisolone : Dexaméthasone (Dectancyl-Décadron)	0	?	25 - 35	25 - 35
D.O.C. (acétate de)	30-50	5	0.	0
Aldostérone	300-900	10-25	0	0 ?
9 α fluoro-cortisol (Florinef, Fludrocortisone)	300-900	10-25	10-15	10-15

a) Dans le groupe des stéroïdes à effet cortisonique prédominant

- La Prednisone et la Prednisolone sont les plus proches avec le Médrol du Cortisol, mais environ 5 fois plus actives sur la freination.

Leurs prises peuvent être réduites à 2 fois par jour. Accessoirement, elles n'ont pas d'effet minéralo-corticoïde. Au total, elles sont un peu moins facilement maniables.

- La Triamcinolone, beaucoup plus suppressive, est abandonnée pour ses effets secondaires (hirsutisme, troubles psychiques, hypertension intra-crânienne).

- La Dexaméthasone est très fortement suppressive. Son indication est limitée à des cas particuliers : épreuves diagnostiques, défreination difficile à contrôler. Elle entraîne rapidement un syndrôme cushingoïde en cas de surcharge.

b) Parmi les minéralocorticoïdes prédominants : le 9 α fluoro-cortisol a en outre des effets freinateur et glucocorticoïde ; mais ceux-ci n'interviennent pas aux doses où il est utilisé (de l'ordre de 1/10e de mg). Ses effets sont très favorables en pratique.

c) Un autre produit, le 9 α chloro-cortisol, utilisé pendant plusieurs années par WILKINS, paraissait avoir une répartition harmonieuse des deux effets. Il a dû être abandonné à la suite du décès d'un malade qui, par erreur, l'avait remplacé pendant 48 heures par du Cortisol.

E - LE TRAITEMENT CHIRURGICAL DE L'INTERSEXE constitue un autre aspect thérapeutique encore.

1 - Les moyens thérapeutiques vis à vis du P.H.F. sont au choix :

- Le rétablissement du phénotype féminin : celui-ci suppose d'une part la correction de l'hypertrophie clitoridienne, par enfouissement ou clitoridectomie, d'autre part la correction des malformations périnéo-vaginales par débridement du vestibule ou du S.U.G. à partir du type II et par abaissement de l'implantation vaginale à partir des types III - IV.

- A l'opposé, la perfection du phénotype masculin est possible, par la castration et l'hystérectomie d'abord, la cure de l'éventuel hypospade, la prothèse gonadique artificielle enfin.

2 - L'indication du choix du sexe a vu ses règles sensiblement modifiées au cours du temps.

- Le dogme de l'équipe de Baltimore (MONEY et coll. 1955, cité par tous les auteurs) a constitué pendant plusieurs années la référence universelle à cet égard. Selon cette école, le sexe choisi pour l'éducation ne doit pas être modifié après 2 ans -voire 18 mois- sous peine d'entraîner des troubles graves de la personnalité et du comportement.

- Une telle rigidité ne se conçoit plus aujourd'hui (JEUNE, 1965, LAUNAY et coll. 1966 et 1969, L. DAVID, 1971). L'école de Baltimore semble elle-même avoir quelque peu transgressé ses lois (JONES et coll. 1970a, VERKAUF et coll. 1970). On doit considérer que le choix fait l'objet d'une discussion ouverte dans laquelle entrent en considération des arguments psychologiques prépondérants ; l'étude du conditionnement de l'enfant et des parents vis à vis du sexe établi et du du sexe proposé doit être approfondie (Les conditions anatomiques et physiologiques devant être en outre acceptables dans le sexe proposé, il convient d'insister sur la stérilité qu'entraîne la masculinisation).

- Au cours de l'HSC, la seule véritable difficulté est le fait des formes à révélation tardive et très masculinisantes à la fois, cette conjonction étant rare. En tout état de cause, cette décision suppose des entretiens répétés, un programme précisément établi et précocement établi, une psychotérapie de soutien d'autant plus longue qu'elle est entreprise plus tard (VERKAUF et coll. LAUNAY et coll.).

3 - La féminisation présente techniquement des difficultés variables.

- L'enfouissement clitoridien a pour lui sa simplicité, mais expose à des résultats non satisfaisants en cas de défreination. Pour cette raison la clitoridectomie semble actuellement préférée par l'équipe de Baltimore et nous nous y rangeons nous-mêmes. Elle peut être hémorragique, s'accompagner d'une nécrose du "gland" conservé.

- C'est surtout la plastie périnéo-vaginale qui offre des difficultés : au minimum, le débridement des grandes lèvres n'est pas assez étendu en arrière ; c'est le moindre des "échecs", il est facilement corrigible par une reprise opératoire post-pubertaire (préférée aux dilatations mécaniques itératives). Le risque d'échec est beaucoup plus à considérer dans les types IV et V : vaginostomie trop étroite ou en tension, urèthre trop court ; en outre l'absence de pertuis vaginal oblige parfois à un artifice de laparotomie avec repérage par sonde trans-utérine ; la gynécographie préopératoire (plus que l'endoscopie) selon qu'elle imprègne ou non la cavité vaginale, est le reflet le plus fidèle des difficultés opératoires rencontrées. Pour JONES et coll (1970a) le résultat est satisfaisant dès la 1ère intervention dans 80 % des formes I à III ; ce pourcentage tombe à 50 et 25 % des formes IV et V ; à partir de 3 mois, les résultats sont indépendants de l'âge de l'intervention. Celle-ci peut donc être précoce.

4 - Il faut tenir compte de l'infection locale qui peut intervenir dans l'indication, ou dans les suites, du geste chirurgical (FACHLER 1970, M. DAVID et coll. 1970, JONES et coll. 1970 a). La malformation du tractus urogénital favorise l'infection, les recueils fréquents d'urine également : la plastie vulvo-vaginale peut ainsi s'imposer de façon urgente, le risque infec-

tieux semblant directement proportionnel au degré du PHF. Il y a lieu de faire régulièrement des examens de dépistage, uroculture ou prélèvement direct à l'écouvillon.

-:-:-:-

Des différentes séries publiées jusqu'ici, il ressort un certain nombre de faits évolutifs, qui méritent d'être mis en évidence. Nous envisagerons successivement :

- les causes de la mort dans l'HSC traitée
- l'évolution de la perte de sel
- la croissance et les questions qu'elle soulève
- la puberté au cours de l'HSC traitée
- les phénomènes psychologiques rencontrés dans le groupe des malades traités.

A - LA MORT survient parfois en cours de traitement

1 - Les formes avec perte de sel lui paient, de loin, le plus lourd tribut.

CLEVELAND, GREEN et WILKINS (1962) rapportent 92 malades dont 34 avec perte de sel (37 %). Parmi eux, 8 sont morts, dont 6 avec perte de sel (75%)

RAITI et NEWNS (1964) = 58 malades dont 28 "salt-losers" (48 %) ; 9 morts dont 8 salt-losers (85 %)

ROYER et RAPPAPORT (1965) = 42 malades dont 25 Debre-Fibiger (60 %) = 7 morts, dont 2 avant traitement, sur les 5 restants 4 Debre-Fibiger (80 %).

Finalement 1 enfant sur 4 ou 5 qui ont une perte de sel patente, est promis à la mort, statiquement, à brève échéance.

2 - Quant à la cause de la mort, elle n'apparaît pas toujours claire. Si l'on excepte les malades décédés avant tout traitement ou à sa phase initiale (2 de RAITI, 2 de ROYER), il apparaît que :

- la crise de décompensation aiguë est assez souvent, mais non toujours, en cause. RAITI et NEWNS rapportent 2 décès après gastro-entérite (G.E) aiguë, et tableau infectieux aigu ; ROYER 2 également par pneumopathie virale

et rougeole ; WILKINS et coll. ont observé 4 décès après fièvre, coma et convulsions, qui ne leur paraissent pas relever d'une cause précise, mais qu'il semble justifié de rattacher à une crise de décompensation. (Récemment JOB et Coll. 1970) consacrent une revue à ce type d'accidents évolutifs et soulignent le début possible par des crises convulsives.

Il reste 12 décès sur 24, dont les causes sont variables :

- la "faute" thérapeutique est assez souvent incriminée : 3 fois par WILKINS (2 surcharges en sel en cours de réanimation d'urgence et 1 confusion de substance thérapeutique), 2 fois par RAITI et NEWNS (traitement par Florinef et sel seuls, hémorragie cérébro-méningée et O.A.P.). ROYER rappelle les dangers de l'épreuve diagnostique à l'ACTH, de l'arrêt inopiné du traitement.

- Divers états "encéphalopathiques" sont encore rapportés = 1 fois embols cérébraux multiples à point de départ ventriculaire G. dans une forme hypertensive (WILKINS), 1 fois état de mal comitial succédant à des crises convulsives antérieures avec atrophie et réaction gliale de l'hémisphère D. (RAITI). Notons que WILKINS trouve des lésions cérébrales dans les 4 cas avec convulsions qu'il a observés (cf. ci-dessus).

- Enfin tous les autres décès sont de cause indéterminée et les précisions manquent souvent à leur sujet. RAITI rapporte encore un cas de fluxion polyarticulaire avec polysérite ayant conduit à la mort après augmentation transitoire de la corticothérapie.

B - L'EVOLUTION DE LA PERTE DE SEL est éminemment variable d'un malade à l'autre, ceci est classique (IVERSEN, 1955).

Les auteurs sont habituellement peu précis sur la date exacte de l'interruption de la Doc = pour BLIZZARD et WILKINS (1957) sur 20 "salt-losers" d'âge non précisé, 3 des malades de plus de 5 ans "seulement" nécessitent encore de la Doc. Pour RAITI et NEWNS, ce traitement est habituellement superflu après 4-5 ans. Pour ROYER la diminution de la suppléance est empirique, surveillée par la natrémie et la kaliémie : 8 fois (pour 20 malades) le traitement a pu être interrompu, et ceci après 3 ans ; 3 fois le syndrome persiste à 8-10 et 11 ans.

C - CROISSANCE ET HYPERPLASIE SURRENALE CONGENITALE

En 1960 et 1962 WILKINS peut écrire que si le traitement de l'HSC est bien équilibré et commencé avant 2 ans, les enfants ont une croissance absolument normale et que leur avance de maturation est jugulée ; il les oppose à ceux dont le traitement débute plus tard et qui, eux, ont une avance de maturation telle qu'ils ne peuvent atteindre la taille adulte normale. HUBBLE, en 1965, ajoute une note optimiste : à condition que la suppression soit suffisante,

le résultat sur la maturation est dans quelques cas positif chez les enfants traités tardivement, et peut faire espérer chez eux une taille définitive satisfaisante (grâce à la prolongation notable de la période de croissance). En 1966, BERGSTRAND confirme ces conclusions et établit la frontière à la 6e année de la vie ; cependant il relève des différences, non expliquées,quant à la croissance et à la maturation, entre des malades initialement comparables : pour lui, il y a lieu de faire intervenir d'une part l'influence de la "taille génétique" (évaluée d'après la taille des parents), d'autre part l'hypothétique spécificité du diagramme d'excrétion stéroïdienne ; la substance thérapeutique utilisée ne semble pas avoir d'effet déterminant (Cortisone, Dexaméthasone, Triamcinolone) ; enfin la population étudiée -28 malades- n'est pas suffisante pour mettre en évidence l'influence ou non de la perte de sel sur la croissance et la maturation.

Depuis 1968, l'optimisme est tempéré : plusieurs auteurs mettent l'accent sur le nanisme constitué chez plusieurs malades, indépendamment d'ailleurs de l'âge du début du traitement, semblant directement en relation avec la nature et la posologie du corticoïde utilisé ; il est remarquable que le "Journal of Pediatrics" consacre à ce sujet 3 articles et l'éditorial de son numéro 5, cette année là : pour RAPPAPORT, CORNU et ROYER, l'hydrocortisone per os, lorsqu'elle excède 40 mg/j/m2, pour LARON et PERTZELEN, certains dérivés fluorés et méthylés, aux doses suppressives, aboutissent à un infléchissement de la courbe de croissance ; pour STEMPFEL et coll. les doses, mêmes faibles, d'un corticoïde-méthylé-retard freinent la croissance et inhibent la réponse de la somathormone (GH) au tolbumatide.

Il convient de rappeler certaines notions fondamentales concernant la croissance des os longs pour saisir la portée de ces constatations et y chercher une interprétation physiopathologique.

1 - Notion de croissance des os longs

La croissance en longueur des pièces squelettiques est sous la dépendance des remaniements morphologiques qui animent les cartilages de conjugaison (CDC), tranches de cartilage embryonnaire persistant à la jonction épiphyso-métaphysaire jusqu'à l'adolescence.

Le CDC est constitué de 5 zones superposées, identifiables au microscope photonique sur des coupes longitudinales :

- la plaque épiphysaire est la séparation franche, d'avec l'épiphyse ; elle est criblée d'orifices vasculaires.
- la zone quiescente est constituée d'une couche de cartilage hyalin ; les chondroblastes y ont une distribution radiée.
- la zone sériée lui est sous-jacente : les chondrocytes s'y arrangent en colonnes, séparées les unes des autres par la substance fondamentale cartilagineuse ; ces colonnes ont une hauteur de 10 à 15 cellules.
- la zone hypertrophique lui fait suite, sans discontinuité ; déterminée par l'augmentation du volume des chondrocytes (témoin de leur activité métabolique), elle a une hauteur de 4 à 12 cellules.

- la zone de dégénerescence, enfin, n'est constituée que de 2 couches cellulaires à l'extrémité des mêmes colonnes ; les chondrocytes y sont en voie de sénescence. (Ils vont s'éliminer, et la substance fondamentale laissée à nu sera le siège de dépots minéraux ; ce sera la zone d'ossification primaire, orée de la métaphyse).

Toute la période de la croissance est marquée par la régénerescence permanente des premières couches, au fur et à mesure que le front de calcification progresse ; au total, la diaphyse subit un allongement correspondant.

La vascularisation assure le bon fonctionnement de ces remaniements : qu'il s'agisse du réseau anastomotique épiphysaire ou des anses vasculaires de la métaphyse, à l'extrémité béante, elle véhicule les substances minérales, les ostéoblastes et les hormones.

Il n'y a épuisement des réserves cartilagineuses et "soudure" des CDC qu'entre 13 et 18 ans (selon le siège considéré) : jusque vers 18 ans la croissance se poursuit.

Mentionnons encore les phénomènes complémentaires de la croissance en épaisseur, périostique, et ceux de la résorption modelante périchondrale et péri-métaphysaire.

Tous ces phénomènes sont sous contrôle hormonal.

2 - L'hormone de croissance (somathormone, STH, growth-hormone, GH) a un rôle fondamental dans le contrôle de la croissance.

a) son action a été étudiée sur les nanismes d'origine centrale :

- A court terme apparaissent ses effets métaboliques : hypoglycémie, diminution puis augmentation des acides gras libres plasmatiques, diminution de l'azotémie, rétention du Na et du K. Au bout de 10 à 20 jours d'injections quotidiennes, le bilan azoté se positive nettement, la rétention hydro-saline se confirme, l'hypercalciurie ne négative pas le bilan calcique et le bilan phospho-calcique se positive fortement dès l'arrêt des injections.

- A long terme, les effets tissulaires sont objectivés par l'augmentation de la vitesse de croissance (2 à 4 mg/j de GH multiplient celle-ci par 2 à 3 chez le nain hypophysaire) et par la maturation parallèle du squelette ; on sait que cet effet s'atténue au bout d'1 à 2 ans. L'effet est également favorable sur les cals fracturaires et les autres modes d'ossification.

Au point de vue histologique, GH favorise la formation du cartilage sérié et l'évolution vers le cartilage hypertrophique, ainsi que l'ossification primaire : c'est la base du "tibia-test" de GREENSPAN qui a servi à la mesurer.

Au point de vue biochimique, elle augmente la synthèse du collagène (incorporation de la glycine - C 14) et des mucopolysaccharides acides (MPS) (incorporation du S 35), stimule l'ARN-polymérase et le transfert intra-cellulaire des amino-acides.

b) Secrétée par les cellules α de l'antéhypophyse, GH est sous le contrôle d'un facteur hypothalamique stimulant (GRF) et peut-être aussi d'un facteur inhibiteur (GIF). Son taux plasmatique est évalué entre 10 et 100 µg/100 ml par la méthode radio-immunologique de DAUGHADAY ; il est plus élevé au cours du sommeil et très augmenté par tous les stresses. Sa demi-vie est de 20 à 40 minutes.

Sa régulation est le fait de son taux circulant (rétrocontrôle) et du taux de la glycémie = l'hypoglycémie augmente la sécrétion de GH. (L'arginine a également un pouvoir stimulant, habituel, mais non constant).

3 - D'autres hormones interviennent sur la croissance :

a) Les oestrogènes : à fortes doses répétées, l'oestradiol a un effet négatif sur la croissance (à long terme) car il entraîne la fermeture précoce des CDC.

Les oestrogènes agissent en favorisant la dégénerescence des chondrocytes et la prolifération des axes conjonctivo-vasculaires.

A petites doses ils ont un effet positif sur la croissance.

b) Les androgènes ont des effets plus intenses : à faible dose chez le rat, la testostérone stimule la prolifération du cartilage sérié et potentialise l'effet de GH. Elle favorise la croissance et la maturation osseuse.

A fortes doses (10 mg/j chez le rat) elle inhibe la formation du cartilage sérié et hâte la maturation osseuse : elle a donc un effet doublement négatif sur la croissance.

Les androgènes agissent en favorisant la synthèse des MPS (incorporation du S 35) en favorisant aussi celle des protéines et des ARN-messagers ; l'administration simultanée de phosphate de Ca entraîne la prolifération des ostéoblastes et des ostéocytes. On sait que le principe actif est la dihydrotestostérone ou androstanolone, produit de transformation in situ de la testostérone, 3 fois plus actif qu'elle ; seuls les organes cibles synthétisent la 5 α -réductase nécessaire à cette transformation.

Les androgènes sont sécrétés à la fois par les cortico-surrénales et par les testicules (chez l'homme adulte, ceux-ci assurent 1/3 de la sécrétion totale d'androgènes) et sous forme de traces par les ovaires. L'ACTH n'intervient pas directement dans la synthèse des androgènes surrénaliens, mais in vivo l'injection d'ACTH augmente l'excrétion globale des 17 CS et celle de la DHA. Dans l'HSC ils sont bien sûr augmentés.

c) Le cortisol enfin agit sur la croissance mais pour l'entraver : l'observation des syndromes de Cushing spontanés ou iatrogènes de l'enfant et l'abondante expérimentation animale réalisée à cet égard ont montré le rôle inhibiteur de la cortisone sur les phénomènes de croissance tissulaire, particulièrement sur la croissance et la maturation du CDC ; l'inhibition s'exerce aussi sur la minéralisation osseuse et la formation des cals fracturaires. Quatre mécanismes sont invoqués (JOB et coll. 1966 ; ROYER 1971).

- une action tissulaire directe, observée sur les cultures de tissus "in vitro" : le CDC s'amincit et se rétrécit, les mitoses cellulaires y sont plus rares, la dégénérescence des chondrocytes est retardée. Cette action du cortisol est immédiate ; on ne l'observe pourtant macroscopiquement qu'au bout de 3 mois chez les enfants sous corticothérapie prolongée (LARON, 1966).

Dans certaines espèces animales, on observe également une action raréfiante sur les ostéocytes et les ostéoblastes.

Au point de vue biochimique, le cortisol inhibe la synthèse des MPS et du collagène, diminue le taux des phosphatases sanguines et tissulaires.

- une action tissulaire indirecte à laquelle participent l'hypercatabolisme protéïque et la diminution de l'absorption calcique intestinale.

Ces phénomènes aboutissent finalement à raréfier la substance fondamentale et les travées d'os spongieux, à créer une ligne d'ossification peu dense et irrégulière.

- une action antagoniste face aux androgènes : nous avons vu en quoi s'opposent les effets de ces deux hormones sur le CDC. En tout état de cause cet état ne peut guère être invoqué chez l'enfant prépubère (sauf dans le cas qui nous intéresse).

- une action antagoniste vis-à-vis de GH : les actions tissulaires et métaboliques opposées de ces deux hormones ont été exposées. Les expériences d'hypophysectomie (ou de surrénalectomie) avec compensation hormonale, couplées avec des injections de cortisone (ou de GH) tendent à confirmer cet antagonisme (BECKS et coll., MARX et coll, 1943). D'autre part SOYKA et CRAWFORD (1965) observent que le traitement de 2 nains hypophysaires par GH est inefficace si l'on y associe de la cortisone à doses faibles (2,5 à 5 mg/j) et que l'arrêt de la cortisone fait réapparaître l'effet de GH sur la croissance.

4 - Depuis quelques années se discute l'effet inhibiteur du cortisol sur la sécrétion de GH.

a) C'est FRANTZ et RABKIN (1964) d'une part, HARTOG et coll (1964) d'autre part, qui ont mis en évidence l'abolition de la réponse de GH à l'hypoglycémie au cours du traitement glucocorticoïde. Cette constatation oblige à invoquer le rôle indirect du cortisol sur l'arrêt de croissance, par la freination de GH.

b) Quelques années plus tard, diverses publications apportent des conclusions divergentes à cet égard.

Pour MORRIS et coll (1968) l'hypoglycémie insulinique produit la même réponse de GH chez 23 enfants sous corticothérapie et chez 10 enfants témoins.

Pour MARTIN et coll (1968), chez 9 enfants sous corticothérapie discontinue, sans retard de croissance, 6 fois la réponse de GH à l'hypoglycémie

est normale, dans les 3 autres cas elle est conservée pour l'arginine ; enfin chez un malade sous corticothérapie continue, et avec nanisme, la réponse de GH à l'hypoglycémie est normale.

Pour STEMPFEL et coll. (1968), par contre, chez 7 enfants traités pour HSC, 6 fois la réponse est abolie ; elle n'est conservée qu'une fois.

L'interprétation de ces divergences a fait invoquer une hypoglycémie insuffisante (mais ceci n'est pas toujours constaté) ou encore l'effet différent chez l'enfant (où la réponse de GH serait souvent conservée) et chez l'adulte (où elle serait habituellement abolie). Il semble enfin que la nature, la posologie et le mode d'administration du corticoïde utilisé ont un rôle déterminant (STEMPFEL et coll) : l'hydrocortisone est préférable aux dérivés synthétiques, le respect du rythme mycthéméral préférable aux injections espacées de corticoïdes-retard. L'effet d'abolition peut se prolonger plusieurs semaines ou mois après l'arrêt du traitement en fonction de sa durée.

c) Le doute persiste encore aujourd'hui sur ce phénomène.

BINOUX et coll (1969) étudient le taux de GH chez 20 enfants atteints d'HSC, 33 enfants sous corticothérapie prolongée, et 28 "maladies" de Cushing et n'observent aucune altération ni avant ni après que les conditions de surcharge cortisonique ne soient modifiées.

COPINSCHI et coll. (1969) et STRAUCH et coll. (1970) rapportent par contre des faits tendant à montrer que "l'homéostasie de la sécrétion de GH nécessite la persistance de fonctions surrénaliennes normales, et en particulier d'un cycle nycthéméral physiologique de libération du cortisol".

Enfin BRIDSON et KOHLER (1970), travaillant sur l'hypophyse "in vitro" montrent qu'à dose physiologique le cortisol a un effet stimulant sur la sécrétion de GH, alors qu'aux doses supra-physiologiques il aboutit à un stockage hypophysaire de GH.

5 - En somme, dans le cadre de l'HSC, il y a lieu de retenir ;

a) l'effet des androgènes qui à doses excessives accélèrent la croissance et la maturation osseuse, et à long terme aboutissent à une petite taille définitive ;

b) l'effet du cortisol qui à doses excessives freine la croissance et la maturation osseuse (outre son effet particulier contre l'hyperandrogénisme). Cette action est peut-être couplée avec l'inhibition de la sécrétion de GH. Au total le cortisol peut entraîner aussi un nanisme.

6 - Le Rôle de la perte de sel sur la croissance n'est pas à écarter en toute certitude pour ROYER (1968) : cet auteur rapporte l'observation de DAVID et DRUCKER (1967) concernant un cas de nanisme au cours d'un déficit isolé en aldostérone. D'autre part, dans l'HSC, il faut rappeler que la perte de sel

non compensée est un facteur de stress aboutissant à un hyperandrogénisme de défreination ; il peut contribuer de ce fait à la constitution d'un nanisme ; c'est ce que nous tenterons de montrer.

Dans la série récente de RAITI et NEWNS (1971), le nanisme n'est observé que dans les formes avec perte de sel, où il atteint la proportion de 8 cas sur 27 (certaines avec association pathologique).

D - LA PUBERTE AU COURS DE L'HSC

Deux notions se dégagent de la littérature à ce propos :

1 - La Puberté s'inscrit dans le complexe des phénomènes de maturation physiologique de l'organisme. On constate qu'elle débute au moment où la maturation exprimée en âge osseux, atteint un stade donné : habituellement 10 ans 1/2 chez la fille et 11 ans 1/2 chez le garçon (ROYER, 1966), et qu'elle est installée environ 2 à 3 ans plus tard (JOB et coll. 1971) ; l'installation étant marquée par les premières éjaculations chez le garçon et les premières règles (P.R.) chez la fille.

L'HSC, lorsqu'elle est traitée, n'échappe pas à cette règle (WILKINS, 1960 ; ROYER et RAPPAPORT 1966) : chaque fois que la maturation atteint ce stade au cours du traitement, la puberté se déclenche. Si le diagnostic est tardif, la maturation est parfois encore plus avancée et le traitement déclenche alors en quelques semaines la puberté. Il n'est donc pas rare d'observer une avance pubertaire.

2 - D'une façon paradoxale, JONES et coll (1970, 1971) étudiant une série personnelle de 33 malades de sexe féminin suivies au Johns Hopkins Hospital mettent en évidence un retard pubertaire assez fréquent : 11 malades sont pubères, l'âge moyen des PR étant de 13 ans 1 mois (extrêmes 9 et 17 ans) légèrement retardé par rapport aux standards américains ; 22 ne le sont pas, parmi lesquelles 6 devraient l'être (4 ont plus de 16 ans). Les auteurs incriminent les aléas du traitement freinateur et trouvent une corrélation positive avec le nanisme ; ils relèvent le fait qu'il s'agit du groupe des premières malades traitées et attirent l'attention sur ce phénomène.

Nous n'avons pas trouvé d'autre publication confirmative de ce point particulier.

E - LES PHENOMENES PSYCHOLOGIQUES RENCONTRES AU COURS DU TRAITEMENT DE L'HSC.

Là encore une seule publication traite précisément du sujet et provient du Johns Hopkins Hospital (LEWIS et coll. 1970 a et b). Sur 30 malades,

tous PHF élevés dans le sexe féminin, âgés d'au moins 6 ans et suivis régulièrement par l'équipe psychiâtrique, il n'a pas été observé de phénomènes d'inversion sexuelle, tout au plus quelques tendances garçonnières restant dans les limites d'un comportement acceptable pour des filles. Une malade échappe à cette règle : elle a demandé à 11 ans son changement de sexe, mais elle avait été perdue de vue depuis la petite enfance, avant la correction du PHF, et n'était pas traitée à 11 ans. Pour les 29 autres malades, la correction du PHF a été réalisée 8 fois avant 2 ans, 10 fois entre 2 et 3 ans et 11 fois ultérieurement. Les auteurs concluent que l'âge de l'intervention n'intervient guère pour déterminer des troubles de l'identification sexuelle, à condition que le support psychologique de l'enfant et de sa famille soit adéquat. Pour eux, l'intérêt principal de l'intervention précoce réside dans l'économie de temps qu'elle entraîne pour l'équipe "psycho-endocrinologique".

Une autre question est celle des troubles de la personnalité du type caractériel ou névrotique observés chez 8 malades sur 29 du sexe féminin : pour 7 d'entre eux il existait des troubles de la sphère familiale (désunion, antécédents psychiâtriques) et la corrélation entre ces 2 phénomènes apparaît très significativement positive.

-:-:-:-

Nous exposerons maintenant les faits observés dans l'expérience lyonnaise.

CHAPITRE II

Observations personnelles

Nous avons recueilli 72 observations, échelonnées sur une vingtaine d'années, de 1950 à 1970 inclus.

1 - Elles recouvrent l'ensemble des cas répertoriés dans les services pédiatriques du CHU pendant la période correspondante, et se répartissent de la façon suivante :

- 2 sont extraites de la publication de JEUNE et CHARRAT (1953).

Nous leur avons accordé un intérêt particulier du fait de leur situation historique : Obs. 1 (1950) et obs. 3 (1951).

- 9 proviennent directement des archives du Pr. BERNHEIM (†). Elles correspondent à des malades décédés avant 1965 (obs. 2, 4, 15, 21, 24, et 28), ou perdus de vue depuis (obs. 17, 18 et 22). Toutes les autres observations du Professeur BERNHEIM sont intégrées dans les séries suivantes :

- 28 proviennent du Pr. JEUNE
- 5 proviennent du Pr. MONNET
- 16 proviennent du Pr. FRANÇOIS
- 4 proviennent du Pr. LARBRE
- 1 provient du Pr. BERTOYE
- 1 provient du Dr. CHARRAT
- 1 provient du Dr. BETHENOD
- 5 enfin, sont communes au Pr. JEUNE et au Pr. MONNET (obs. 32), au Pr. LARBRE (obs. 38) au Dr. BETHENOD (obs. 51, 55, et 57).

Plusieurs observations sont communes au CHU de Lyon et à des services hospitaliers non lyonnais. Nous le mentionnons dans le texte. Nous remercions les chefs de service qui nous ont donné des nouvelles récentes de ces enfants.

2 - Nous avons exclu de notre étude 4 autres observations :

- 2 rapportées par BONNET dans sa thèse (Lyon, 1952) : Pseudo-pubertés hétérosexuelles avec PHF, observées en milieu chirurgical. Elles sortent des limites de recrutement que nous nous sommes fixées.

- 1 concernant une femme de 35 ans, chez qui le diagnostic a été porté après son accouchement, à la maternité du CHU, par le Pr. BERTRAND (Dossier F 5660, Pr. BERNHEIM). Nous l'avons écartée, malgré tout l'intérêt doctrinal qu'elle comporte, parce qu'elle sort des limites d'âge pédiatriques.

- 1 concernant un enfant (actuellement adulte jeune) avec bon résultat, mais dont la profession nous interdit de faire état.

- Nous n'avons pas non plus fait mention des éventuels cas d'enfants observés dans les services d'endocrinologie du CHU de Lyon.

3 - Nous avons choisi de les exposer chronologiquement, en fonction de la date du début de l'observation. Ceci nous a paru apte à mettre en évidence l'évolution des méthodes thérapeutiques et des résultats obtenus, conformément à une réalité historique.

Par contre, se trouvent ainsi intercalées, pêle-mêle, les différentes formes biochimiques et cliniques. Il faut donc noter ici que sur les 72 observations recueillies :

- 1 ne paraît pas certaine (obs. 48)
- 4 sont de type enzymatique non déterminé (obs. 2, 3, 4, et 35) ; mais rien n'interdit de les assimiler à des deficits sévères en 21-hydroxylase.
- 5 sont des deficits en 11 β hydroxylase (obs. 5, 14, 17, 18 et 20) toutes manifestées tardivement.
- 2 sont très probablement des deficits en 3β ol déshydrogénase (obs. 21 et 22) issues de la même fratrie.
- Les 60 autres sont des deficits certains en 21-hydroxylase, parmi lesquels 47 ont une perte de sel avérée (78, 33 %) et 13 une perte de sel potentielle.

4 - Nous avons résumé ces observations, par ordre alphabétique, à la fin de ce chapître.

-:-:-:-

Chaque observation comporte une fiche signalétique (identification, situation chronologique, recul), le relevé des preuves diagnostiques (histoire clinique, antécédents familiaux, expertise para-clinique), l'étude thérapeutique et évolutive séquentielle, la mise en évidence des faits notables, enfin l'état constaté au dernier examen (habituellement au 1er semestre 1971). En cas de décès, l'examen anatomo-pathologique est rapporté chaque fois qu'il a pu être pratiqué.

En outre, la presque totalité des observations est assortie d'un schéma comparatif de la croissance et de la maturation osseuse. Il mérite quelques commentaires :

a) Les informations relatives à la croissance sont apportées par la situation du point T (taille) à l'âge légal considéré, sur les courbes de référence établies pour chacun des deux sexes par SEMPE et PEDRON (SIMEP, Edit. Villeurbanne 1970). Le résultat est exprimé en écarts-types par rapport à la moyenne. L'usage de cette méthode est courante maintenant dans les services de Pédiatrie en France.

b) Le principe utilisé pour la maturation est le même : le coefficient de maturation est d'abord évalué dans l'absolu, à partir de la radiographie du poignet et de la main (méthode de TANNER, adaptée par SEMPE). Le point M (maturation) est ensuite situé, pour l'âge légal considéré, sur les courbes de référence établies par SEMPE et PEDRON (à paraître) ; ainsi, point par point, est établie la courbe de maturation de l'enfant observé ; ce travail auxologique est dû à M. SEMPE, non à nous. Ces courbes de maturation sont exprimées en percentiles ; mais les 3ème et 97ème percentiles, figurées en extrêmes, étant statistiquement peu différentes des valeurs M - 2DS et M + 2DS, nous avons transcrit les valeurs du "système percentile" au "système écart-type par rapport à la moyenne".

c) Il nous a paru fondamental d'avoir une méthode comparative pour apprécier simultanément ces deux éléments. Celle adoptée ici n'est pas à l'abri de critiques, bien fondées ; elle correspond néanmoins assez bien à ce que nous souhaitions.

Il s'agit d'un moyen d'étude "expérimental", non utilisé auparavant pour la surveillance évolutive des malades cités ici. Il nous a paru constituer un critère de contrôle intéressant.

Observation N° 1

Rapportée par JEUNE M. et CHARRAT A. (1953)

NOM : GRU... Christian

Date de naissance : .. 03.50

Sexe : Masculin (mais OGI féminins)

Date de la 1ère admission : ... 09.50

Age à l'époque : 6 mois

Recul : 2 mois 1/2 (+)

Diagnostic : HSC, perte de sel moyenne présumée, PHF type intermédiaire
Déficit en 21 hydroxylase (familial)

1 - HISTOIRE CLINIQUE : Hospitalisée à 6 mois pour grande athrepsie chronique et épisode de surinfection récent.

- Ant. personnels : née à 4.100 g. Intersexe : déclaration de sexe masculin. Vomissements dès la 1ère semaine. Ils seront chroniques, parfois accompagnés de diarrhée. Multiples changements de lait, inefficaces. A 2 mois, consultation (Pr BERNHEIM) : 4.200 g, "hypospadias" périnéal, "ectopie testiculaire" bilatérale ; les parents refusent l'hospitalisation. A 6 mois, un épisode infectieux O.R.L. surajouté conduit à l'hospitalisation.
- Ant. familiaux : 1er enfant de parents en B.S., non consanguins. Il y aura un autre cas dans la fratrie (Obs. 13).
- A l'entrée : 6 mois, 4.500 g. Mêmes constatations : athrepsie majeure, intersexe (de type II ou III), gonades non perçues.
- Evolution intrahospitalière : marquée par l'incoercibilité des troubles digestifs, la stagnation pondérale, sans aggravation ni amélioration. Plusieurs otites. Déshydratation aigüe à 7 mois, améliorée par perfusion I.V. Mais décès brutal à 8 mois 1/2 sans phénomène annonciateur.

2 - L'EXAMEN AUTOPSIQUE révèle la présence de gonades en position iliaque et l'hypertrophie des glandes surrénales, dures à la coupe ; à l'examen microscopique (Pr GUINET), il existe une hyperplasie de la zone fasciculée, qui présente des formations adénomateuses en son sein et par endroit des hémorragies (insuffisantes pour expliquer l'hypertrophie des surrénales).

3 - EN SOMME : HSC avec intersexe. La seconde observation familiale (obs. 13) permet d'identifier celle-ci comme un déficit en 21 hydroxylase. Perte de sel d'intensité moyenne. Mort à 8 mois 1/2.

Observation N° 3

Rapportée par JEUNE M. et CHARRAT A. (1953)

NOM : M..... Danielle

Date de naissance : 28.09.51

Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 06.11.51

Age à l'époque : 1 mois 8 jours

Recul : 1 mois (†)

Diagnostic : HSC, perte de sel sévère probable, PHF type IV
Déficit en 21 Hydroxylase probable

1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisée à 1 mois et 1 semaine pour "inappétence", léger état subfébrile, intolérance alimentaire, perte de poids progressive, sexe indéterminé.

- Histoire clinique : Née à terme. 3.380 g. Grossesse normale. Déclaration de sexe féminin malgré l'ambiguité des OGE. Nourrie au sein. Reprise du PN au 10e jour. Au 15e jour : incision d'un abcès mammaire ; guérison en une semaine. Puis vomissements, refus du sein, perte de poids, poussées fébriles.

- Ant. familiaux : Parents en bonne santé. Une soeur de 16 ans en bonne santé.

- A l'entrée : 1 mois 8 jours. 2.730 g. Température normale. Ionogramme typique d'insuffisance surrénale aigüe (ISA). Intersexe avec clitoris péniforme encapuchonné, lèvres épaisses séparées par un orifice punctiforme, gonades non perçues.

  - L'expertise biologique montre des 17 CS à 4,4 mg/j, puis 5,9 mg/j (avec pertes urinaires).

2 - LE TRAITEMENT : Consiste en injections de Percortène 2 mg/j, en perfusions IV de sérum salé isotonique 100 cc/j. Transfusions.

3 - L'EVOLUTION : n'est pas favorable malgré le traitement, la prise de poids est insuffisante. On note deux collapsus. Complication par une otite.

Finalement, l'enfant décède le 05.12.51 à 2 mois 1 semaine, en 2 heures au cours du 3e collapsus.

4 - EXAMEN AUTOPSIQUE : Les OGI sont féminins, ovaires, trompes, utérus bifide, les surrénales volumineuses : 8 et 9 g. Coeur et reins normaux.

L'histologie (Dr. PLAUCHU) correspond à une hyperplasie de la zone fasciculée, avec par places l'inclusion de formations adénomateuses. "Modifications minimes et très localisées de la zone glomérulée". Lésions de myocardite parenchymateuse. Ovaires normaux avec leurs follicules. Reins normaux.

5 - EN SOMME : HSC avec PHF type IV. Déficit sévère. Mort à 2 mois 1 semaine malgré la compensation de la perte de sel.

Type enzymatique non défini : 21 hydroxylase probable.

Observation N° 2

Dossier : 6184 Professeur BERNHEIM

NOM : RAM... Bernard

Date de naissance : 28.08.51

Sexe : Masculin (mais OGI féminins)

Date de la 1ère admission : 26.09.51

Age à l'époque : 1 mois

Recul : 0 (†)

Diagnostic : HSC, perte de sel sévère probable, PHF type intermédiaire
Déficit en 21 hydroxylase probable

1 - HISTOIRE CLINIQUE : Hospitalisée à 1 mois pour collapsus.

- Ant. personnels : malformation des OGE, déclaration de sexe masculin. Vers le 15e jour apparition de vomissements avec accès de pâleur.

- Ant. familiaux : parents en bonne santé. 1 soeur de 4 ans en B.S.

- A l'entrée : 1 mois. Pâleur, hypothermie, pauses respiratoires. Constatation d'un "hypospadias" et d'une "cryptorchidie bilatérale".

- Décès le jour même.

2 - EXAMEN AUTOPSIQUE : Présence d'un utérus, de 2 ovaires et de surrénales jugées non hypertrophiques ; mais l'examen histologique (Pr. GUINET) montre une hyperplasie diffuse comportant en son sein de petits adénomes encapsulés ; la gonade est un ovaire avec ses follicules.

3 - EN SOMME : HSC avec PHF, et décès à 1 mois en collapsus. La récurrence familiale (obs. 4) confirmera ce diagnostic.

Type enzymatique non identifié, 21 hydroxylase probable. Voir observation 4.

Observation N° 4

Dossier : D.68 (1953) Professeur BERNHEIM

NOM : RAM... Michel — Date de la 1ère admission : 10.08.53

Date de naissance : 07.07.53 — Age à l'époque : 1 mois

Sexe : Masculin (mais OGI féminins) — Recul : 0 (†)

Diagnostic : HSC, perte de sel sévère probable, PHF type III
Déficit en 21 Hydroxylase probable.

1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisée à 1 mois, comme son "frêre" (Obs. 2) pour collapsus d'apparition brutale.

- Histoire clinique : Née à terme. 3.750 G. Grossesse normale. Intersexe, déclaration de sexe masculin. Alimentation artificielle. Existence de quelques vomissements sans autre phénomène noté par les parents. Mais à 1 mois, après un biberon refusé en partie, apparition d'un collapsus brutal qui motive l'admission d'urgence à l'Hôpital (Pr. BERNHEIM).

- Ant. familiaux : Cf. Obs. 2. Connaissance de l'HSC déjà observée.

- A l'entrée : Teint gris, adynamie, intersexe confirmé. Bruits du coeur non perçus et ECG très anormal compatible avec une grande hyperkaliémie. Celle-ci confirmée à 10 mEq/l avec hypochlorémie à 3,24 g/l, azotémie à 1,34.

  Le diagnostic d'HSC est d'emblée porté.

2 - TRAITEMENT IMMEDIAT : Perfusion de sérum salé isotonique 100 cc, injection de Percortène 2 mg et de Cortisone 10 mg.

Transfusion de sang frais 50 cc.

3 - MAIS EVOLUTION IRREVERSIBLE : Mort 6 h 30 après l'admission.

4 - EXAMEN AUTOPSIQUE :

- OGE intersexués : clitoris de 2 cm sans replis préputial, orifice à sa base. "Bourses" vides.

  Injection de lipiodol : sinus uro-génital, avec urèthre et vagin tous deux imprégnés.

- A l'ouverture de la cavité abdominale, constatation d'un utérus, de deux ovaires, de surrénales volumineuses : 4,5 et 7,5 g. Reins normaux ; coeur non malformé mais hypertrophié (HVG).

- A l'examen histologique (Pr. GUINET) : ovaire typique, avec follicules; surrénales hyperplasiées en masse, au dépens de la glomérulée ou de la fasciculée selon les points; myocarde très altéré.

5 - EN SOMME : HSC certaine, avec perte de sel sévère. Décès en un mois par collapsus.

Pas de certitude sur le type du déficit enzymatique : (probabilité du déficit en 21 hydroxylase).

Parallélisme avec l'observation 2 recueillie dans la même fratrie.

Observation N° 5

Dossier : 7487 Professeur JEUNE

NOM : MAT...U Claude-Charles

Date de naissance : 14.02.53

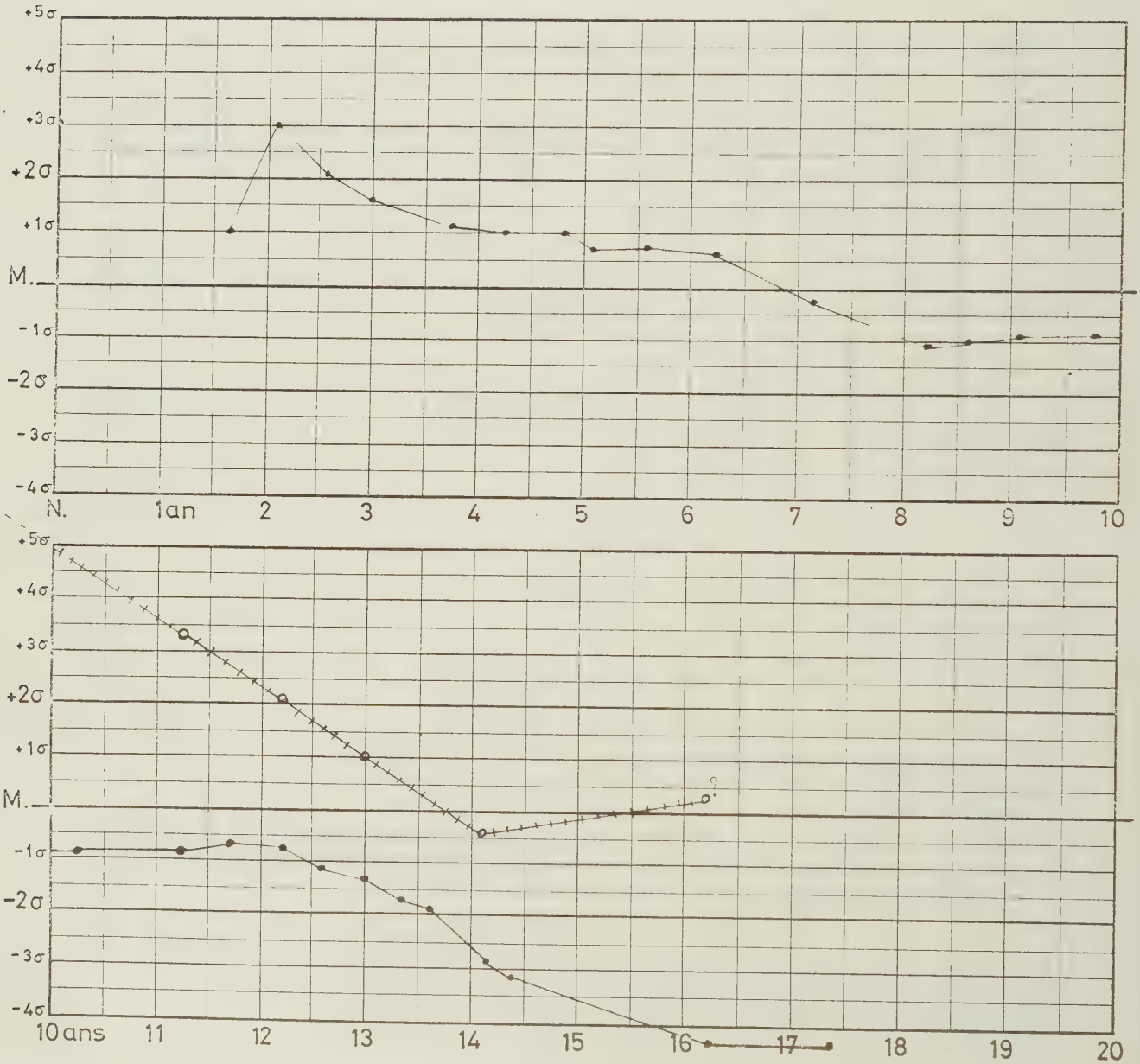
Sexe : Masculin (XX)

Date de la 1ère admission : 18.10.54

Age à l'époque : 1 an 8 mois

Recul : 15 ans 10 mois

Diagnostic : HSC, hypertension artérielle, Pseudo-puberté précoce, PHF type IV
Déficit en 11-hydroxylase.



TAILLE : ●——●

MATURATION : o-+-+-+-+-o

exprimés en écart à la moyenne (σ) selon l'âge et le sexe génétique.

TAILLE PÈRE : □ MÈRE : ⊙

1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisation à 1 an 8 mois pour macrogénitosomie et pilosité pubienne.

a) Histoire : Naissance à terme - 3.200 g - Intersexe - déclaration de sexe masculin. Pas d'incidents notables dans la petite enfance. C'est à 1 an 5 mois qu'apparaissent les signes qui motivent l'hospitalisation 3 mois plus tard (Pr. BERNHEIM).

b) Ant. familiaux : Parents en BS - 3 soeurs ainées en BS - 1 frêre (?) ainé décédé à 6 ans 1/2 d'hémorragie méningée ; il avait eu des signes comparables de pseudo-puberté précoce, à partir de 2 ans. D'autre part, plusieurs fausses couches.

c) Examen : 1 an 8 mois - 85 cm (+ 1DS) - 17.050 g (+ 3,5 DS/T). Aspect cushingoïde. P1/2 - Organe péno-clitoridien volumineux - Intersexe de type IV, gonades non perçues. TA à 10,5. A.O. de 6 ans 6 mois ($\simeq$ + 13 DS).

d) Expertise : menée en 1 mois à cette époque :

17 CS urinaires à 7,6 mg/j ; corticostéroïdes réducteurs totaux à 8 mg/j.
Chromatographie des 17 CS = comptabible avec un déficit en 11-hydroxylase.
U.I.V. avec rétropneumopéritoine : aspect hyperplasique des deux surrénales. Voies urinaires normales.
P.C. 50 cm (+ 1,5 DS) - FSH <4 US.

- Vers 4 ans : arrêt bref du traitement.
17CS jusqu'à 5,3 mg/j, PGT jusqu'à 2,92 et 17 OHCS jusqu'à 16,8 mg/j.
L'ACTH augmente les 17 CS à 8,2 et surtout les 17OHCS à 27,8 mg/j.
Sexe chromatinien féminin.
Uréthroscopie (Pr. CIBERT) : pas d'orifice vaginal visible. Utérus palpé au T.R.

Examen psychologique (Dr. BEAUPERE) : comportement de l'enfant et des parents en faveur d'une masculinisation.

- Vers 6 ans 1/2 : arrêt du traitement.
Sous ACTH : 17CS à 4 mg/j, KGS à 52 mg/j et 17OHCS à 19,2 mg/j.
Epreuve à la métopirrone : 17CS à 3,4 mg/j, KGS à 73 mg/j et 17OHCS à 26,2 mg/j.
Chromatographie des 17 CS confirmative du déficit en 11-hydroxylase.

- A 13 ans : au cours d'une poussée d'HTA, en cours de traitement :
Ionogramme sanguin : Na à 154, Cl à 113 et K à 3,2 17CS à 14,3 et KGS à 70 mg/j.
17OHCS plasmatiques normaux à 10,4 µg/100 cc.

- Vers 16 ans :

- En cours de traitement = avec régime normal, ASR à 64 µg/j (normal faible). TA à 12,5.
avec régime sans sel, ASR à 203 µg/j (élévation à peine suffisante) et Doc à 0,92 mg/j (légèrement élevée). TA à 10,5.

- Après arrêt du traitement = avec régime normal, ASR à 8 µg/j (très bas) et Doc à 22,98 mg/j (très élevée). TA à 13,8.
avec régime sans sel, ASR à 14 µg/j (très bas) et Doc à 8,62 mg/j (encore très élevée). TA à 12,5 / 8,5.

- Après arrêt du traitement, après ACTH-retard et avec régime normal - CSR très abaissé à 1,7 mg/j - Corticostérone également abaissée à 0,2 mg/j. 17 CS à 23,7 mg/j, KGS à 116,1 mg/j et 17O HCS à 74,9 mg/j.

En somme : Déficit assez sévère en 11-hydroxylase et PHF type IV.

2 - LE TRAITEMENT débute à 1 an 9 mois, et ne comportera que des freinateurs sous forme de Cortancyl, d'hydrocortisme, de dectancyl.

a) Inititation avec cortisone IM 25 mg/j pendant 3 mois, puis hydrocortisone per os 30 mg/j les 6 mois suivants. Le poids restant élevé et la TA également, de même que les 17CS, on adopte finalement Cortancyl 7,5 mg/j à 2 ans 8 mois et l'on obtient une rémission de ces signes. La castration est réalisée.

b) A 4 ans 3 mois, le traitement est diminué.
Cortancyl 5 mg/j pendant 2 ans. Dans l'ensemble de cette période la freination biologique est mois satisfaisante, la TA marque des poussées, le surplus pondéral se stabilise à + 1,5 DS/T.
La freination de la maturation osseuse est lente (+5,5 DS à 6 ans 3 mois). Finalement, la posologie est augmentée à 6 ans 3 mois. Notons qu'alors l'AO est de 11 ans 3 mois, avoisinant la maturation pubertaire.

c) A partir de 6 ans 3 mois, la freination est plus forte.
Cortancyl puis hydrocortancyl 10 mg/j pendant 1 ans, puis 7,5 mg/j l'année suivante.

Très bon état clinique - TA normale - Disparition de l'excès pondéral. Absence de la poussée de croissance et de maturation osseuse que l'on pourrait craindre : à 8 ans 3 mois, l'AO est de 12 ans seulement.

d) L'abaissement de la posologie à 5 et 6 mg/j pendant plus d'un an est marqué par la reprise des signes d'hyperandrogénisme, d'une HTA jusqu'à 13,5 g. On constate aussi vers 10 ans une gynécomastie. La freination biologique est "celle de la puberté", et l'AO reprend des points.

e) Vers 10 ans, à nouveau la freination est plus forte.
Hydrocortancyl 7,5 mg/j puis 8, 10 puis 12,5 à 15 mg/j.
Malgré cette augmentation, on note la difficulté à obtenir un état clinique satisfaisant : les poussées d'HTA avec céphalées et troubles de la vision alternent avec des phases mieux traversées, mais où l'imprégnation androgénique apparaît insuffisante.

Au cours de cette période l'AO s'infléchit et devient normal vers 14 ans, mais la poussée de croissance pubertaire fait défaut.

f) Depuis 14 ans environ ; association d'une freination forte et d'un androgène.

- Hydrocortancyl 13,5 à 15 mg, puis association d'hydrocortisme 5 mg et de Dectancyl (0,5 mg/j).

- Injection de Lontanyl IM 250 mg toutes les 6 semaines.

L'état est satisfaisant, la TA normale. La maturation osseuse se poursuit de façon normale, laissant une petite taille. On note encore des signe cushingoïdes (visage rond, hématomes, vergetures).

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic assez précoce, peu après les premiers signes de pseudo-puberté (un frère aîné est décédé d'hemorragie méningée après avoir présenté les mêmes signes). Il s'agit d'un déficit en 11-hydroxylase.

Evolution assez difficile à contrôler : difficulté à obtenir un équilibre satisfaisant entre l'état de surfreination avec insuffisance d'androgénisation (fille, ovariectomie) et l'état de freination insuffisante avec HTA sévère. L'aspect cushingoïde perd ici sa valeur habituelle de surcharge thérapeutique. L'équilibre le meilleur est obtenu avec une freination forte et un androgène associé. Cependant, dans ces conditions, on accélère à nouveau la maturation osseuse et le gain de taille est faible depuis. La taille définitive n'atteindra pas 1,50 m.

b) HTA difficilement contrôlée. Peu importante au moment du diagnostic (10,5 à 1 an 8 mois), elle se manifeste à plusieurs reprises au cours de l'évolution, même sous traitement, jusqu'à 15/g, avec céphalées et troubles de la vision. A 14 ans 1/2 le FO est normal et la TACR à 30. A 17 ans 1/2 le FO montre des veines dilatées et une TACR à 90, la TA étant normale alors (11 à 12).

c) PHF type IV, sans abouchement vaginal visible à l'urétroscopie. Vers 4 ans après une appréciation de l'état psychologique de l'enfant et des parents et en fonction du désir des parents, on décide d'entériner la déclaration de sexe masculin. A 4 ans 3 mois (Pr. CIBERT) : castration.
A 4 ans 9 mois, correction de l'hypospadias et reprise opératoire 2 mois plus tard. Quatrième intervention, pour dysurie, vers 6 ans. Bon résultat. Prothèse intrascrotale envisagée.

d) Puberté dont le début semble pouvoir être situé au cours de la 7ème année : l'AO atteint et dépasse alors 11 ans 6 mois et la freination est plus difficile à obtenir ; de toutes façons, elle n'est que surrénalienne. Dans les années suivantes, fréquence des poussées d'HTA avec défreination biologique. Vers 12 ans les FSH sont très élevées supérieures à 80 US. Relais depuis 14 ans par les androgènes thérapeutiques.

e) Pas de difficultés psychologiques notables - Bonne identification au sexe masculin - Attirance sexuelle normale pour les filles.
Léger retard scolaire, en classe de 3ème technique à 16 ans. Se destine à l'électronique.

4 - RESULTATS ACTUELS (septembre 1970)

Garçon de 17 ans 1/2 (génétiquement XX) traité avec hydrocortisone 5 mg et Dectancyl 0,5 mg/j. TA actuellement normale, 11 à 12.
Taille réduite, pratiquement définitive : 1,47 m (-4,5DS). Léger excès de poids et léger syndrome cushingoïde.
Prothèse intrascrotale envisagée (aspect de cryptorchidie actuellement).
Lycéen, se destinant à l'électronique.

Observation N° 6

Dossier : 940 P Professeur JEUNE

NOM : FOU... Charles

Date de naissance : 18.03.47

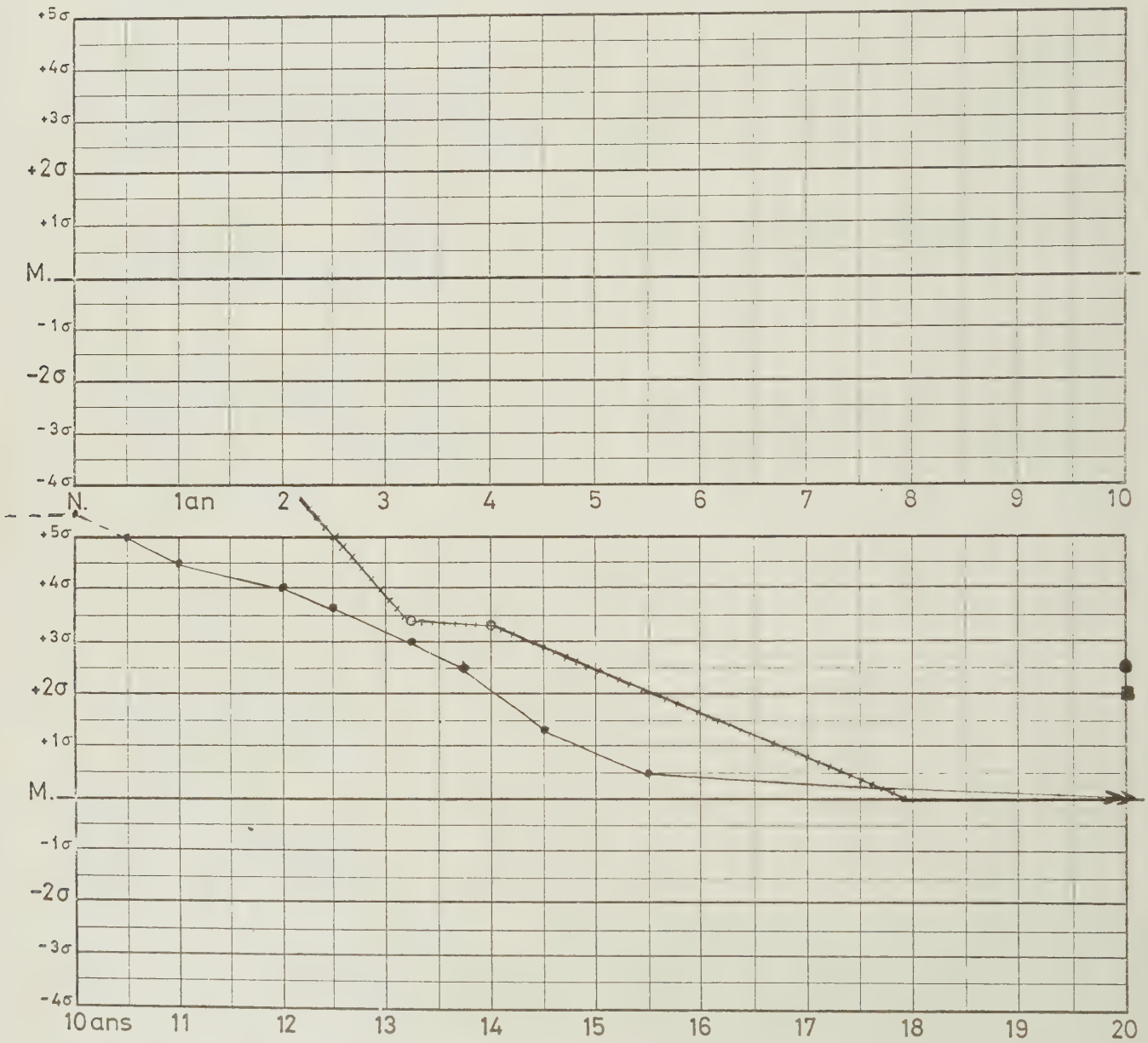
Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 06.09.55

Age à l'époque : 8 ans 6 mois

Recul : 14 ans 4 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel minime présumée, pseudo-puberté précoce
Déficit en 21 hydroxylase



TAILLE : ●———● MATURATION : o-+-+-+-+-o

exprimés en écart à la moyenne (σ) selon l'âge et le sexe génétique.

TAILLE PÈRE : □ MÈRE : ○

1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisé à 8 ans 1/2 pour "phénomènes pubertaires" d'apparition précoce.

- Histoire : Né à terme - 4.100 g - La petite enfance est marquée par des vomissements fréquents. A 2 ans 1/2 deshydratation aigüe par diarrhée, avec convulsions : nécessité de réhydratation par sérum salé sous-cutané (à domicile). Plusieurs broncho-pneumopathies, sans accident grave. La macrogénitosomie a toujours été notée par les parents ; elle devient plus marquée à 6 ans 1/2 et s'accompagne alors d'érections quotidiennes. A 7 ans, apparition de la pilosité pubienne. A 8 ans, mue de la voix. Parallèlement, l'enfant, déjà grand à 5 ans (1,22 m ; + 3,5 DS) subit une poussée de croissance au cours de la 7ème année (1,44 m à 6 Ans 10 mois + 5,2DS). Consultation pédiâtrique à 8 ans 1/2 et hospitalisation.

- Ant. familiaux : Parents en BS, grands (1,84 - 1,75). Un demi-frêre et une demi-soeur par la mère en BS.

- Examen : 8 ans 6 mois - 1,54 m (+ 5,2DS). Poids correspondant à la taille. PIII. Pénis très développé, érectile. Maturation pubertaire correspondant à un garçon de 15 ans mais testicules de taille infantile. Pigmentation des réguments. TA 9,5/5.

- L'expertise est menée en deux semaines :
17CS urinaires de 20 à 28 mg/j dans les conditions de base, ramenée à 6,65 après Cortisone (200 mg pendant 3 jours), et s'élevant à 100,9 sous ACTH.
17OHCS à 5,86 mg/j dans les conditions de base, s'élevant à 17 mg/j sous ACTH (élévation satisfaisante).
PGT très élevé sous ACTH, à 89,5 mg/j.
Chromatographie des 17CS : déficit en 21-hydroxylase.
Ionogramme sanguin normal (Na = 142,5) mais rapport Na/k urinaire à 2,5 avec natriurèse de 140 mEq/j en régime normal.

Rx du crâne et FO normaux.
Tomographies après rétro-pneumopéritoine : grosse surrénale G, triangulaire. La surrénale D est mal vue.
FSH entre 5 et 40 US.

- En Somme : HSC par déficit léger en 21-hydroxylase. Perte de sel occulte. Puberté en cours à 8 ans 6 mois.

2 - LE TRAITEMENT débute 15 jours après l'admission. Il ne comportera que des freinateurs.

a) Jusqu'à 10 ans 3 mois, il est irrégulier :

Théoriquement Cortancyl 15 mg/j pendant 1 mois puis 10 mg/j ensuite et hydrocortisone per os 10 mg/j pendant quelques mois.

Mais pendant près de 2 ans les prescriptions sont mal observées : indocilité d'une part, régime sans sel par erreur d'autre part ; ce dernier est d'ailleurs mal supporté (anorexie, baisse de l'E.G.).
Mauvaise freination biologique, absence de ralentissement de la croissance sont notés. L'AO, étudié à 9 ans 8 mois, est alors de 14 ans 6 mois (voisin de + 10,5 DS), post-pubertaire, très avancé par rapport à l'AS.

b) De 10 ans 3 mois à 13 ans 6 mois, le traitement est mieux suivi. Il comporte

Cortancyl 10 mg/j, avec une certaine laxité assez vite autorisée entre 5 et 15 mg/j en fonction de l'EG et des poussées d'hyperandrogénie.
Cliniquement cette phase est marquée par l'installation rapide des caractères de la vraie puberté (augmentation et sensibilité des testicules, éjaculations) vers 10 ans 1/2. La croissance se ralentit. La courbe de l'AO s'infléchit. A 13 ans 1/2 l'état clinique est jugé satisfaisant, avec un morphotype masculin post-pubère, un rasage hebdomadaire, une taille de 1,70 m. Cependant, la soudure épiphysaire est pratiquement totale.

c) De 13 ans 1/2 à 15 ans, interruption thérapeutique.

La constation d'une primo-infection tuberculeuse, avec simple virage de cuti, fait interrompre le traitement glucocorticoïde, tandis qu'est instituée une antibiothérapie prolongée à l'INH.
A la fin de cette période, l'EG est moins bon : traits tirés, douleurs abdominales, parfois nausées et vomissements, frilosité, l'arrêt des éjaculations est également rapporté. La vitesse de sédimentation normale, élimine une lésion tuberculeuse active et fait admettre l'état d'insuffisance surrénale. Deux nouvelles chromatographies du 17CS permettent d'éliminer une maladie d'Addison tuberculeuse, puis le traitement est repris avec Décadron 3 mg puis 2 mg/j pendant 1 mois.
La taille est alors d'1,72 m et la soudure épiphysaire totale..

d) Depuis l'âge de 15 ans, traitement régulier.

Reprise avec Cortancyl 7,5 mg/j. Le sujet éprouve parfois spontanément le besoin de prendre 10, 12,5 voire 15 mg/j (asthénie, perte des cheveux, acné, difficultés scolaires) ou au contraire de diminuer à 5 mg/j lorsque l'EG est bon. Les KGS oscillent de 20 à 80 mg/j, rarement plus. A 18 et 19 ans, la dose moyenne est de 10 mg/j pendant les vacances et 15 mg/j en cours d'année scolaire. Puis la dose quotidienne à nouveau abaissée entre 5 et 7,5 mg/j.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic assez tardif à 8 ans 1/2, plusieurs années après le début de la pseudo-puberté. L'AO alors très avancé est de mauvais pronostic pour la taille définitive mais la taille "génétique" est particulièrement grande et le résultat favorable.
Traitement mal appliqué pendant 2 ans, puis encore interrompu ultérieurement pendant un an et demi.
L'évolution est cependant satisfaisante.

b) La perte de sel existe certainement, occulte : vomissements dans l'enfance, mauvaise tolérance du régime sans sel observé par erreur, et manifestations analogues observées vers 13 ans à l'arrêt du traitement.
Elle n'a pas donné lieu à des accidents graves, sinon une deshydratation aigüe par diarrhée dans l'enfance (peu spécifique mais avec des convulsions).

c) Puberté, dont le début semble remonter à la phase préthérapeutique : FSH entre 5 et 40 US au moment du diagnostic. L'AO quelques mois plus tard (à 9 ans 8 mois) est celui de la période post-pubertaire (14 ans 6 mois).
On peut donc admettre le caractère précoce de cette puberté.
Son expression somatique normale (augmentation et sensibilité des testicules, éjaculation) n'est apparue qu'après l'institution du traitement entre 10 ans 1/2 et 11 ans).

d) Excellente scolarité : admis au baccalauréat technique à 20 ans (a redoublé la 1ère). Poursuit des études supérieures économiques.

e) Notons simplement une scoliose dorsale discrète, rééduquée entre 14 et 15 ans et rappelons la primo-infection tuberculeuse à 13 ans 1/2, sans complication.

4 - RESULTATS ACTUELS (janvier 1970)

Homme de 23 ans équilibré avec cortancyl 5 à 7,5 mg/j. TA de 12 à 15. Fonctions génitales normales.

Taille tout à fait normale : 1,72 m et demi (ses parents sont nettement plus grands).

Etudiant à l'Université. Réformé par les autorités militaires.

Observation N° 7

Dossier : FR 5494 Professeur FRANÇOIS

NOM : COU... Martine

Date de naissance : 05.02.53

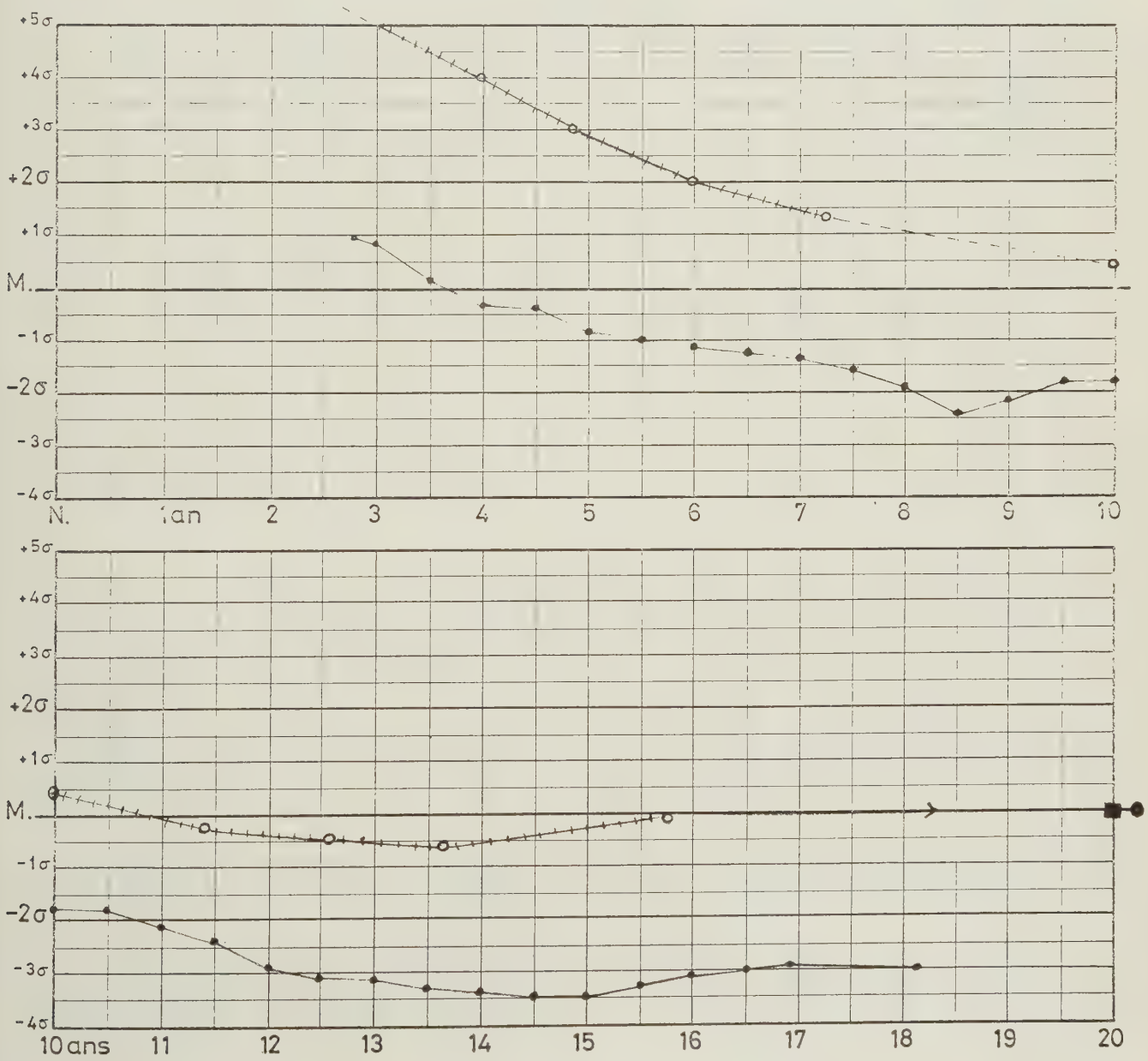
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 12.12.55

Age à l'époque : 2 ans 10 mois

Recul : 15 ans 4 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel minime prouvée, virilisation (PHF type III)
Déficit en 21 hydroxylase.



TAILLE : ●———● MATURATION : o-+-+-+-+-o TAILLE PÈRE : □ MÈRE : ○

exprimés en écart à la moyenne (σ) selon l'âge et le sexe génétique.

1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisée à 2 ans 10 mois pour "manifestations pubertaires" et intersexe (Pr. BERNHEIM).

- Histoire clinique : Née à terme - 3.150 g - Hypertrophie clitoridienne notée. (Déclaration de sexe féminin malgré l'ambiguité). Comportement toujours turbulent et "bagarreur". Entre 2 ans et 2 ans 1/2 apparition d'érections, de pilosité pubienne, d'acné ; poussée de croissance, douleurs abdominales.

- Ant. familiaux : parents en BS, non consanguins (1,72-1,60). Deux soeurs ainées en BS.

- A l'examen : 2 ans 10 mois. Taille un peu forte (+1 DS). P I à II. Acné. Intersexe "type III", clitoris érectile et gonades non perçues. Poids un peu faible (-0,5 DS). A.O. très avancé (6 ans 1 mois, environ + 6 DS).

- Expertise menée en 3 semaines sans incidents : 17 CS à 10 mg/j. Pregnandiol à 6,96 mg/j.

  Sexe chromatinien féminin. FSH < 5 US.
  Chromatographie des 17CS compatible avec le déficit en 21 hydroxylase.

  A 14 ans, reprise des explorations après arrêt du traitement : 17 CS s'élevant jusqu'à 16 mg/j, KGS jusqu'à 83 et PGT jusqu'à 10,6. Après ACTH 17 CS à 15, KGS à 40 mg/j et CSR à 9,96 mg/m2/j (bas).

  Dans les conditions de base : TA à 10, ASR élevé (176 µg/j). Na échangeable normal (42 mEq/kg). Régime sans sel établi quelques jours : perte de 5 % du poids du corps (-1800 g), pool sodé total diminué de 3 % (-50 mEq) et ASR très augmenté (436 µg/j). Donc perte de sel légère ou "potentielle".

  Freination obtenue par la dexaméthasone.

2 - LE TRAITEMENT débute à 2 ans 11 mois : il comporte toujours exclusivement des glucocorticoïdes.

Initiation per os, au Cortancyl 10 mg/j. Dans les 15 jours suivants les 17 CS oscillent entre 0,15 (pertes ?) et 1,8 mg/j. Un essai avec 5 mg/j montre que la dose est insuffisante (17 CS à 8,3).

a) Le cortancyl est poursuivi à raison de 10 mg/j jusqu'à 4 ans 1 mois.

L'amélioration clinique est progressive : disparition des érections (3 ans 8 mois) et de la pilosité pubienne, caractère plus calme. Au cours de cette période est pratiquée la plastie des OGE. Un seul épisode infectieux, sans gravité. Interruption hospitalière du traitement à 3 ans 9 mois : les 17 CS s'élèvent à 6 mg/j en 3 semaines et ne dépassent pas ce chiffre au bout d'un mois et demi.

Dans l'ensemble bonne freination biologique : 17 CS entre 1 et 1,5 (rarement plus ou moins). Ralentissement de la croissance et freination de l'A.O. Celui-ci n'est plus qu'à environ + 4 DS à la fin de cette période (6 ans 4 mois, pour 4 ans d'âge réel). Le traitement est alors allégé.

b) Pendant près de 5 ans jusqu'à 8 ans 8 mois : le Cortancyl est poursuivi avec 7,5 mg/j. Le bon état clinique est constaté pendant toute cette période (sauf vers 6 ans où l'entrée à l'école primaire s'accompagne de troubles du caractère et fait revenir à 10 mg/j pendant 8 mois).

On note un épisode de décompensation à 4 ans 4 mois, au cours d'une grippe où le traitement est interrompu inopinément : guérison rapide, à domicile, et une fracture du bras G à 8 ans 4 mois, sans histoire, avec augmentation du Cortancyl à 10 mg/j pendant

une semaine (consolidation simple).
Biologiquement, freination plutôt forte (17 CS de 0,5 à 2 et KGS de 3 à 6).
TA 8,5 à 11,5. Freination de l'avance osseuse qui rejoint la zone de normalité et de la taille qui, elle, devient insuffisante et fait modifier le traitement.

c) Pendant 1 an environ, jusqu'à 9 ans 6 mois : Le Cortancyl est réduit à 5 mg/j mais d'une part se constitue un syndrome hyperandrogénique avec repousse de la pilosité pubienne, difficultés de caractère, élévation des 17 CS et des KGS, reprise de la croissance (AO non contrôlé), et d'autre part, se développent les glandes mammaires. Le traitement est alors augmenté.

d) Depuis cette période, le Cortancyl est à nouveau à 10 mg/j jusqu'à 14 ans 1/2.

Période peu troublée : quelques rares angines. Tendance à l'obésité réduite par le régime. Surtout période pubertaire avec apparition des P.R. à 13 ans 4 mois. 17 CS entre 2 et 4, KGS entre 5 et 8.

Mais la freination est forte puisque l'âge osseux montre une maturation pubertaire un peu faible et s'inscrit de ce fait, en négatif sur la courbe ; le nanisme se constitue et s'accentue, brachyskèle. On note d'ailleurs un faciès légèrement cushingoïde. De ce fait,

e) Réduction du Cortancyl à 14 ans 1/2 jusqu'à 18 ans 2 mois : 7,5 puis 7 mg/j.

Période peu troublée au point de vue infectieux. Bon état clinique jusque vers 18 ans. Mais dès 17 ans les 17 CS avoisinent 10 mg et les KCS 40 mg et le sujet avoue ne pas prendre le traitement très régulièrement. Maturation osseuse terminée à cet âge, léger gain de taille.

A 18 ans enfin, s'installe une aménorrhée. Le traitement est alors augmenté à 18 ans 2 mois (âge actuel).

- POINTS PARTICULIERS :

a) Diagnostic relativement tardif du fait de l'absence d'accident par perte de sel. A 2 ans 10 mois, l'A.O. très maturé (plus de 6 ans), comparé à la faible avance staturale, est de mauvais pronostic.

L'ensemble de l'évolution est peu troublé : pas d'épisodes infectieux fréquents, pas de décompensation grave (sauf une, par arrêt du traitement au cours d'une grippe vers 4 ans et demi).

Et à 10-11 ans, le résultat est finalement satisfaisant ; pour un âge osseux normal, la taille n'est que de -2 DS. C'est l'aboutissant d'un bon contrôle évolutif de 8 ans. Il est étonnament favorable.

Le retard de taille constitué ensuite doit être mis sur le compte d'une freination un peu forte exercée au moment de la période pubertaire. Mais la défreination notée peu auparavant avec 7,5 mg/j de Cortancyl semblait justifier la dose journalière de 10 mg. Peut-être est-ce là un indice de la difficulté du maniement du Cortancyl.

b) La perte de sel n'est pas apparente. Pourtant elle est manifestement mise en évidence lors de l'expertise réalisée à 14 ans : c'est une forme typique de perte de sel minime ou potentielle avec ASR capable de s'élever, mais réduction du pool sodé en privation saline.

Notons l'absence de décompensation grave (sauf un incident de gravité moyenne) au cours de l'évolution.

Et pourtant, il semble que l'enfant a souffert au cours de la première enfance : petit déficit pondéral au moment du diagnostic, faible excès de taille. Nous en ferions volontiers les indices d'une spoliation chronique occulte ; a postériori, on peu regretter l'absence de supplément salé au cours des premières années du traitement.

c) Le PHF réalisait un type III. Notons qu'il n'a pas empêché la déclaration de sexe féminin (1953).

Correction réalisée à 3 ans 11 mois (Pr. GUILLEMINET), un an après le diagnostic. Il n'est pas rapporté de difficultés à ce propos.

d) Comportement masculin dans la petite enfance, avant le diagnostic (turbulence, agressivité). Le traitement amène une sédation psychique. Quelques difficultés au moment de l'entrée à l'école, d'ordre caractériel, améliorées par l'augmentation du traitement. Enurésie et troubles mictionnels notés alors, mais non interprétés, d'évolution brève. Comportement social normal.

Assez bon développement intellectuel. Scolarité primaire puis secondaire avec un retard de 2 ans. Prépare à 18 ans un brevet de comptabilité sans avoir atteint les classes terminales du secondaire.

e) Le déroulement pubertaire semble avoir débuté au cours de la 9ème année, mais dans un contexte de défreination androgénique.

Par la suite, sous freination plutôt forte, on constate A1 vers 11 ans. PR à 13 ans 4 mois. Persistance d'un morphotype légèrement androïde (Biacr.> Bitroch). Menstruations régulières jusqu'à 18 ans.

Mais à 16 ans sous freination plutôt faible : cytologie urinaire de type oestrogénique avec surimprégnation androgènique (Dr. HAOUR) ; et à 16 ans et demi, FSH < 3 US enfin à 18 ans installation d'une aménorrhée. Ex. gynécologique sans particularités (Dr. MIKAELIAN). Il est à noter qu'à cet âge le traitement est pris de façon irrégulière. Peut-être y a-t-il des difficultés psychologiques.
La posologie vient d'être augmentée à 10 mg/j.

4 - RESULTAT ACTUEL :

Jeune fille de 18 ans 2 mois, traitée avec Cortancyl 10 mg/j de petite taille définitive (1,42 m) et d'aspect légèrement trappu, ayant accompli sa puberté. OGE normaux. Aménorrhée secondaire (ménarche à 13 ans 4 mois).

Prépare un brevet de comptabilité.

Prend irrégulièrement son traitement.

Observation N° 8

Dossier : R 4495 Professeur MONNET

NOM : CRO... Danielle

Date de naissance : 18.08.56

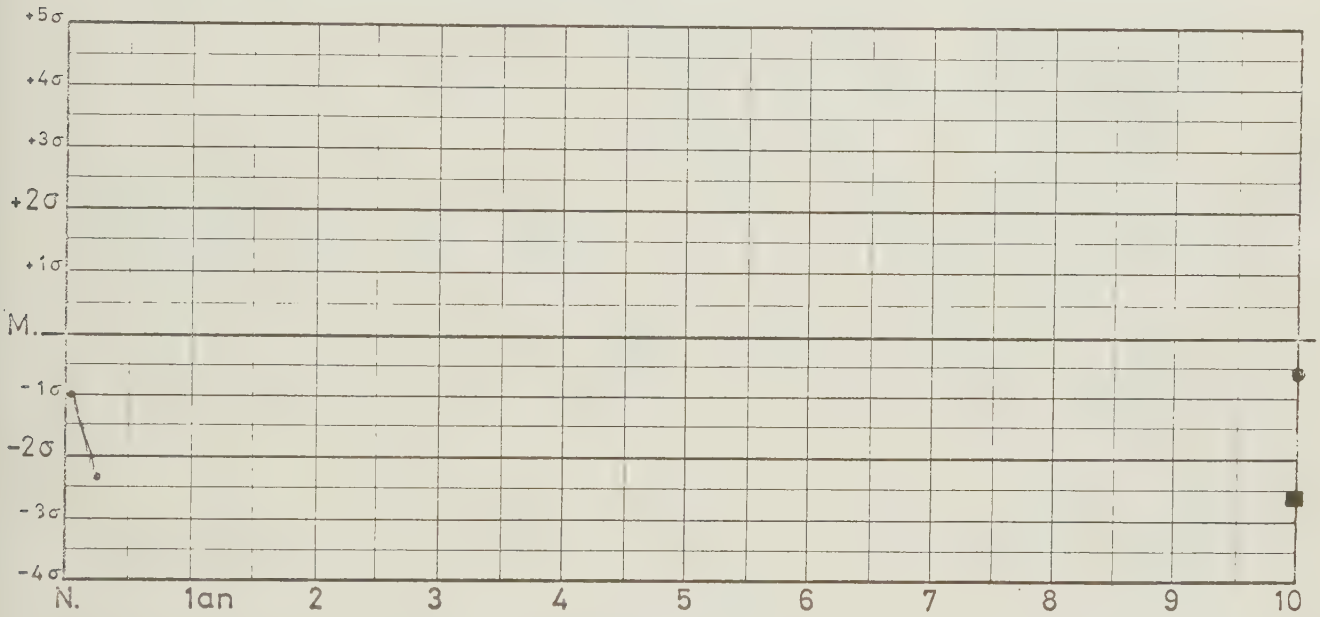
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 28.08.56

Age à l'époque : 10 jours

Recul : 4 mois (+)

Diagnostic : HSC, perte de sel sévère (présumée), PHF type II - III
Déficit en 21 hydroxylase



1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisation à 10 jours pour vomissements, deshydratation et ambigüité des OGE.

- Histoire : Née à terme - 3.100 g - Intersexe : déclaration de sexe masculin. Vomissements apparus précocement, poids de naissance non repris.

- Ant. familiaux : 1er enfant de parents en bonne santé non consanguins (1,57-1,57). Aura 2 frères en bonne santé et 3 soeurs dont 2 atteintes d'HSC : 1 décédée à domicile à 3 semaines (intersexe, vomissements, collapsus), et l'autre (obs. n° 38) avec déficit en 21 - hydroxylase prouvé. Originaire d'un village voisin de la famille FON..... (obs. 30 et 59).

- Examen : 10 jours - 2.700 g - (-13 %). 49 cms. Deshydratation. Intersexe type II - III, gonades non perçues. Ionogramme sanguin d'ISA (Na à 125, K à 7,3). Na/K urinaire > 1.

- Expertise : menée en une semaine sous apport salé de 4 à 5 g/j : 17 C.S. jusqu'à 3,63 mg/j. Une infection intercurrente à staphylocoque avec clochers fébriles et hémoculture + oblige à entreprendre rapidement le traitement.
Sexe chromatinien féminin à 1 mois et demi. Génitographie imprégnant vagin, utérus et trompes à cet âge. Redressement du sexe légal.

2 - TRAITEMENT : dès le 18ème jour comme un déficit sévère (sel auparavant).

- Cortisone I.M. 15 puis 20 mg/j, sel 3 à 4 g/j. Les 17 C.S. sont normaux au 15ème jour de traitement (0,36). Puis introduction du Syncortyl, le poids étant inchangé.
- Parallèlement, traitement de l'infection par antibiotiques, gamma-globulines. Transfusion pour anémie.

a) De 1 mois à 3 mois 1/2 l'apport cortisonique est très important.

- Cortisone I.M. augmentée jusqu'à 25 mg/j en raison d'accès fébriles persistants, puis remplacée par Cortisone per os 50, puis 75 mg/j, puis par Cortancyl 10 mg/j.
- Apport de 4 g puis 5 g de sel par jour et de Doc. I.M. 2 mg/j. Au cours de cette période, l'état n'est pas satisfaisant : arrêt de la croissance (-2,3 DS à 3 mois), absence de prise de poids, parallèle à l'évolution de la taille, poussées fébriles inexpliquées (examens bactériologiques négatifs). Les ionogrammes sanguins sont normaux. Les 17 C.S. oscillent de 0 à 1,8 mg/j.

b) A 3 mois 1/2 essai de diminution des glucocorticoïdes pour surdosage.

- Cortancyl réduit à 5 mg/j.
- Même traitement pour la perte de sel.

Corrélativement, s'installe une infection ORL avec otite purulente, bronchite légèrement dyspnéisante, et l'enfant fait une crise d'ISA qui oblige à augmenter le traitement : Cortancyl porté à 30 mg/j, puis Cortisone I.M. 50 mg/j. Reprise des antibiotiques, persistance d'accès fébriles, syndrôme cushingoïde majeur, absence d'éveil psycho-moteur, 17 C.S. entre 0,1 et 1,3 mg/j.

c) A 4 mois, on interrompt les injections de Doc (difficultés de résorption), on porte le sel à 6 g par jour et l'on reprend le Cortancyl 30 mg par jour.

Décès 8 jours plus tard, dans un tableau de collapsus, de deshydratation, de fièvre majeure.

3 - EXAMEN AUTOPSIQUE :

- Viscères macroscopiquement normaux ; surrénales non hypertrophiées (les deux ensemble pèsent 6 g).
- Histologie (Pr. GUINET) : pas d'hypertrophie cortico-surrénale. OGI normaux en ce qui concerne le vagin, l'utérus, la trompe et l'ovaire gauche. Présence de résidus Wolfiens très bien individualisés (canaux déférents avec ébauche de vésicules séminales).

4 - EN SOMME :

HSC avec perte de sel sévère à révélation néo-natale. Infection staphylococcique initiale à l'origine d'un surdosage cortisonique notable.

ISA à l'essai de réduction de ce traitement, à 3 mois 1/2.

Décès à 4 mois 11 jours après réaugmentation des glucocorticoïdes et suppression des minéralocorticoïdes : syndrome de Cushing, collapsus fébrile et déshydratation. Surrénales de faible poids à l'autopsie.

Voir obs. N° 38.

Observation N° 9

Dossier : FR 4313 - Professeur FRANÇOIS

NOM : RAN .... Gilles

Date de naissance : 30.09.56

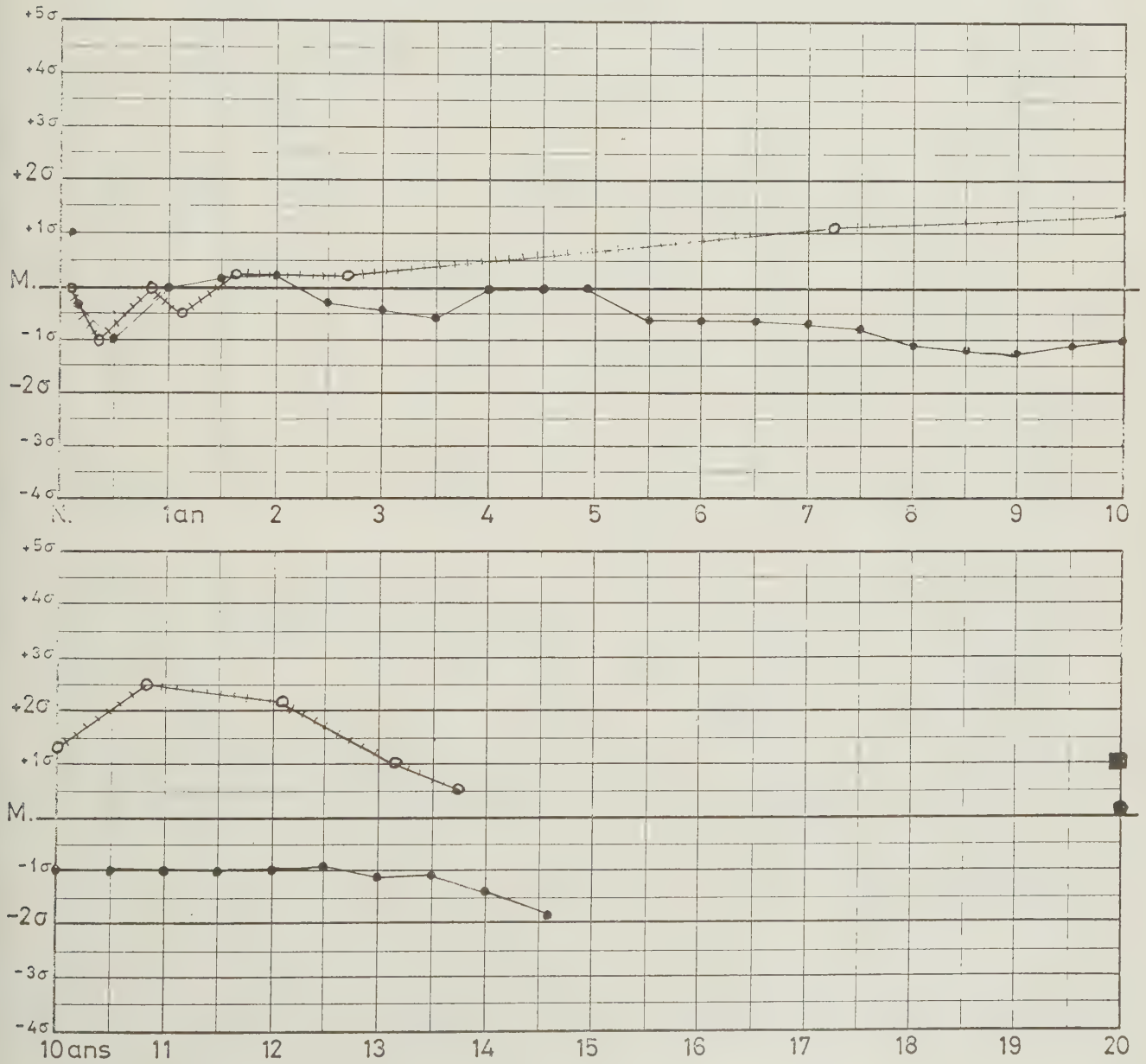
Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 16.10.56

Age à l'époque : 16 jours

Recul : 14 ans 7 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel très sévère prouvée, collapsus néo-natal
Deficit en 21 hydroxylase



TAILLE : ●———● MATURATION : o-+-+-+-+-o

TAILLE PÈRE : □ MÈRE : ○

exprimés en écart à la moyenne (σ) selon l'âge et le sexe génétique.

1 - DIAGNOSTIC nouveau-né hospitalisé d'urgence pour déshydratation aigüe et collapsus (Pr. BERNHEIM).

- Histoire clinique : Né à terme - 3.840 g - Grossesse et accouchement normaux. Absence de reprise du poids de naissance, puis perte de poids progressive. A 14 jours anorexie. Aggravation rapide en 48 heures.

- Ant. familiaux : Père et mère en BS. (1,78 - 1,61). 2e né. Un premier enfant porteur d'un intersexe (déclaré fille) est décédé de déshydratation à 12 jours.

- A l'examen : 16 jours - Etat de collapsus adynamique - 3.350 g (-13 %). Pénis très érectile et pigmenté. Gonades perçues. Natrémie à 117, kaliémie à 11,5 mEq/l. ECG altéré.

- L'expertise est repoussée, vu la certitude du diagnostic. Les 17CS sont encore à 10,9 mg/j le 2e jour du traitement.

  A 10 ans, le traitement est interrompu : les 17CS s'élèvent jusqu'à 25 mg/j, les KGS à 169, le PGT à 50,7 ; non modifiés par l'ACTH exogène.
  CSR à 12,6 mg/m2/j, abaissé sous ACTH à 3,55.

  En régime normal : pool sodé faible (39,9 mEq/kg) et ASR très bas (14,7 µg/j). Régime sans sel mal supporté avec diminution du pool sodé de 13 % et ASR peu modifié (30,6 µg/j). Donc déficit sévère en 21-hydroxylase.

2 - LE TRAITEMENT est institué dès l'arrivée, à 16 jours.

Initiation avec cortisone IM : 100 mg le 1er jour, puis 50 puis 25/j. Supplément de sel IV 6 g/j puis per os 3 à 4 g/j. Reprise du poids de naissance en 48 heures. Introduction du Syncortyl au 15e jour du traitement, 2,5 mg/j. A 40 jours l'équilibre est satisfaisant et les 17CS sont à 1 mg/j.

a) Les 2 premières années sont caractérisées par leur bonne évolution, à tous points de vue.

De 1 mois 1/2 à 4 mois, la cortisone IM est remplacée par le Cortancyl per os : réduit progressivement de 10 à 3 mg/j ; le sel est supplémenté avec 6 g/j, le Syncortyl administré à raison de 2 mg/j. Bon état clinique et biologique. OGE d'aspect normal. Polyurie de 500 cc/j environ.

A 4 mois reprise de la Cortisone IM, 25 mg tous les 3 jours jusqu'à 6 mois puis tous les 4 jours (car retard statural et osseux), puis à nouveau tous les 3 jours à partir de 10 mois. Les injections de Syncortyl sont remplacées par des implants de 300 mg, à 4 mois, 1 an 1 mois, et 1 an 10 mois ; le sel doit être interrompu à 7 mois (HTA à 12) et ne sera repris qu'épisodiquement à la fin des implants (pâleur, poids stationnaire) en association avec Syncortyl IM et de façon brève.

Cette période est peu troublée : quelques accès fébriles au cours des poussées dentaires. L'enfant est placé en pouponnière (Dr. BERTOYE) jusqu'à 1 an 3 mois. Puis rendu à ses parents. Discret rachitisme à 1 an 8 mois : vit. D.

A 2 ans 1 mois il va très bien, marche, a une taille et un AO normaux. TA à 9,5. Les 17CS sont toujours restés entre 0,3 et 0,6 sauf exceptions.

b) De 2 ans 1 mois à 10 ans, le traitement nécessite l'association d'un minéralocorticoïde et le contrôle biologique est difficile à obtenir.

- L'hydrocortancyl per os remplace la Cortisone IM : 5 mg/j pendant 3 mois puis 4 mg/j (car le faciès est cushingoïde). Cette posologie sera maintenue jusqu'à 5 ans 3 mois, environ 3 ans. Mais la défreination biologique progressive fait essayer l'hydrocortisone per os (10 mg/j) puis augmenter la posologie à 6 mg/j, puis pratiquer un test de freination au Dectancyl, positif. On note alors un syndrome cushingoïde. Reprise de l'hydrocortancyl à des doses variant entre 4 et 6 mg selon que l'on considère la freination biologique -jamais satisfaisante avec 4 mg (17 CS de 4 à 7 et KGS de 12 à 56) - ou les signes cliniques de surdosages observés avec 6 mg (obésité, arrêt de croissance, hypertrichose, faciès rouge).

- La perte de sel est traitée presque exclusivement par la Doc, sans sel supplémentaire : implants de 300 mg à 2 ans 8 mois, 150 mg à 3 ans 5 mois, 200 mg à 4 ans. De 4 ans 9 mois à 5 ans 1 mois : association de Syncortyl "à la demande" (2 injections en 4 mois) et de sel 2 à 4 g/j. Puis le sel est à nouveau supprimé et l'on reprend les implants : 100 mg à 5 ans 1 mois, 5 ans 9 mois, 6 ans 4 mois et 6 ans 9 mois.
  A partir de 7 ans 3 mois, traitement par Percortène-retard seul 12,5 mg tous les 10 jours espacé progressivement toutes les 3 semaines (entre 8 ans et 8 ans 1/2 association avec des injections de Syncortyl ordinaire à la demande). A 8 ans 1/2, augmentation à 25 mg tous les 15 jours jusqu'à 10 ans.

  Pendant cette période, vers 3 ans 1/2 : céphalées tenaces de l'hémicrâne droit et anorexie : hospitalisation (F.O. et EEG normaux). Persistance des céphalées à 4 ans 3 mois, 4 ans 5 mois, 4 ans 8 mois. A plusieurs réprises, constatations de nausées, pâleur, stagnation pondérale (contrastant avec une TA toujours normale, voire élevée jusqu'à 13), douleurs abdominales. Six hospitalisations sont nécessaires pour des épisodes infectieux ORL souvent accompagnés de vomissements. Appendicectomie à 7 ans. Coqueluche assez bien supportée (sérothérapie) à 4 ans 7 mois. Fracture du coude droit vers 4 ans, avec signes de décompensation dans les suites (consolidation simple). Finalement, longue période caractérisée par la tendance aux épisodes de décompensation, la défreination clinique (érections) et biologique, et par le surdosage en glucocorticoïdes (aspect cushingoïde, TA parfois élevée). Entre 2 et 10 ans, la taille perd plus d'une DS et l'âge osseux en gagne une.

c) De 10 ans à 12 ans 9 mois, traitement par glucocorticoïde et sel.

L'hydrocortancyl est laissé entre 4 et 6 mg comme au cours de la période précédente, puis augmenté à partir de 12 ans entre 6 et 8 mg/J, alors que l'enfant reçoit un supplément de sel de 2 g/j.

Cette période est difficile à interpréter : hyperandrogénisme avec érections, pilosité pubienne progressive, élévation des 17 CS entre 6 et 10, peuvent être des signes pubertaires, mais les testicules n'augmentant pas de volume, il peut s'agir aussi d'une défreination favorisée par la correction non suffisante de la perte en sel, car la maturation osseuse ne s'accompagne pas d'un gain de taille correspondant (il n'existe pas de document auxologique sur la fin de cette période, ce que l'on peut à postériori regretter). Il existe d'autre part une obésité alors considérable et des troubles de la série anxieuse.

d) Depuis 12 ans 9 mois, le traitement associe un freinateur et un minéralocorticoïde.

Le Florinef est introduit à 50 γ /j, augmenté à 13 ans à 100 γ puis abaissé 10 mois plus tard (pour HTA à 12/7) à 50 γ , dose maintenue. Le régime est normosodé.
Parallèlement, l'Hydrocortancyl est d'abord diminué de 8 à 5-6 mg/j puis à 6-7 mg/j.
A 14 ans, on lui substitue Dectancyl, car la puberté se manifeste, avec l'augmentation du volume testiculaire et les FSH > 5 US : les doses de Dectancyl sont de 0,5 et 0,25 alternés 1j/1j puis 1j/2j.

L'EG est bon. Il existe parfois diarrhée et douleurs abdominales. Les 17CS passent d'environ 10 à 3-4 mg/j et les KGS de 20-30 à 5-10 mg/j.

Les courbes de taille et d'AO amorcent une réascension, insuffisante pour s'inscrire en positif à l'âge pubertaire, mais notons qu'elles ont une tendance convergente. A cause de l'âge, il n'est pas possible actuellement de faire un pronostic de taille définitive (1,55 à 1,60 soit -3DS à -2DS probablement pas mieux).

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal par le tableau de collapsus. L'évolution des deux premières années est remarquablement bonne avec Cortisone IM, sel et implants de Doc.
Quelques épisodes infectieux ORL, fracture du coude à 4 ans, coqueluche vers 4 ans et demi, appendicectomie à 7 ans (pas d'infection urinaire décelée).

Mais l'évolution au cours de la seconde enfance est surtout troublée du fait de la perte de sel.

b) La perte de sel est très sévère, prouvée par la révélation néo-natale, l'expertise biologique ultérieure, et par le besoin de compensation permanent. Les difficultés du contrôle évolutif lui sont certainement secondaires ; on a tout lieu de regretter, à postériori, que n'aient pas été administrés tout au cours de l'évolution à la fois du sel et un minéralocorticoïde. L'état clinique caractérisé par l'hyperandrogénisme difficilement freiné et la tendance chshingoïde, l'état biologique avec élévation fréquente des 17 CS et KGS, l'état osseux avec maturation accélérée et absence de croissance correspondante, sont, nous semble-t-il, les témoins de la spoliation saline chronique. La fréquence des vomissements, des douleurs abdominales, des céphalées présentées par cet enfant, ne peut que renforcer cette opinion. Peut-être aussi l'obésité s'inscrit-elle dans ce cadre.

c) Le déroulement pubertaire est en cours. Il semble que la poussée de maturation osseuse (et à moindre titre de croissance) enregistrée entre 10 et 12 ans est le fait d'une pseudo-puberté par défreination. C'est vers 14 ans que les véritables phénomènes pubertaires sont notés : augmentation du volume testiculaire, éjaculations, et FSH entre 5 et 40 US. Il est encore possible que la réserve de maturation osseuse soit suffisante pour permettre une poussée de croissance (celle-ci semble s'amorcer nettement), mais la taille définitive n'est pas prévisible avec certitude.

d) Il n'existe pas de problèmes intellectuels à proprement parler. Mais l'évolution note cependant, une obésité importante constituée progressivement à partir de 4 ans (+ 4DST à 8 ans, amélioration de 8 à 10 ans, + 5 DST à 12 ans. Elle s'accompagne d'une courbe d'HGP de type paradiabétique). En outre, à partir de 8 ans, l'enfant doit être pris en charge par l'équipe de neuro-psychiatrie (Dr. ROCHE - Dr. PASQUIER) pour une anxiété pathologique : chimiothérapie et psychothérapie sont associées pendant plus de 2 ans. Puis l'état s'améliore.

Le poids actuel est notablement réduit (+ 2 DST), l'état psychique ne nécessite pas de soutien thérapeutique, la scolarité est bonne, dans une école de comptabilité.

On ne peut manquer d'établir un parallélisme entre l'état psychique et l'état d'équilibre de la maladie, de la perte de sel en particulier.
Il s'agit d'un fils unique.

4 - ETAT ACTUEL (Avril 1971)

Garçon de 14 ans 7 mois, équilibré avec : Dectancyl 0,5 mg un jour et 0,25 mg les deux jours suivants, Florinef 50 /j ; ayant accompli sa puberté mais n'ayant pas terminé sa croissance. La taille est un peu faible et le restera probablement.

Obésité avec surplus pondéral d'une quinzaine de kilogs pour la taille et courbe d'HGP paradiabétique.

Prépare un diplôme de comptabilité.

Observation N° 10

Dossier : 5794 Professeur JEUNE

NOM : MAT...Y Sonia

Date de naissance : 19.12.56

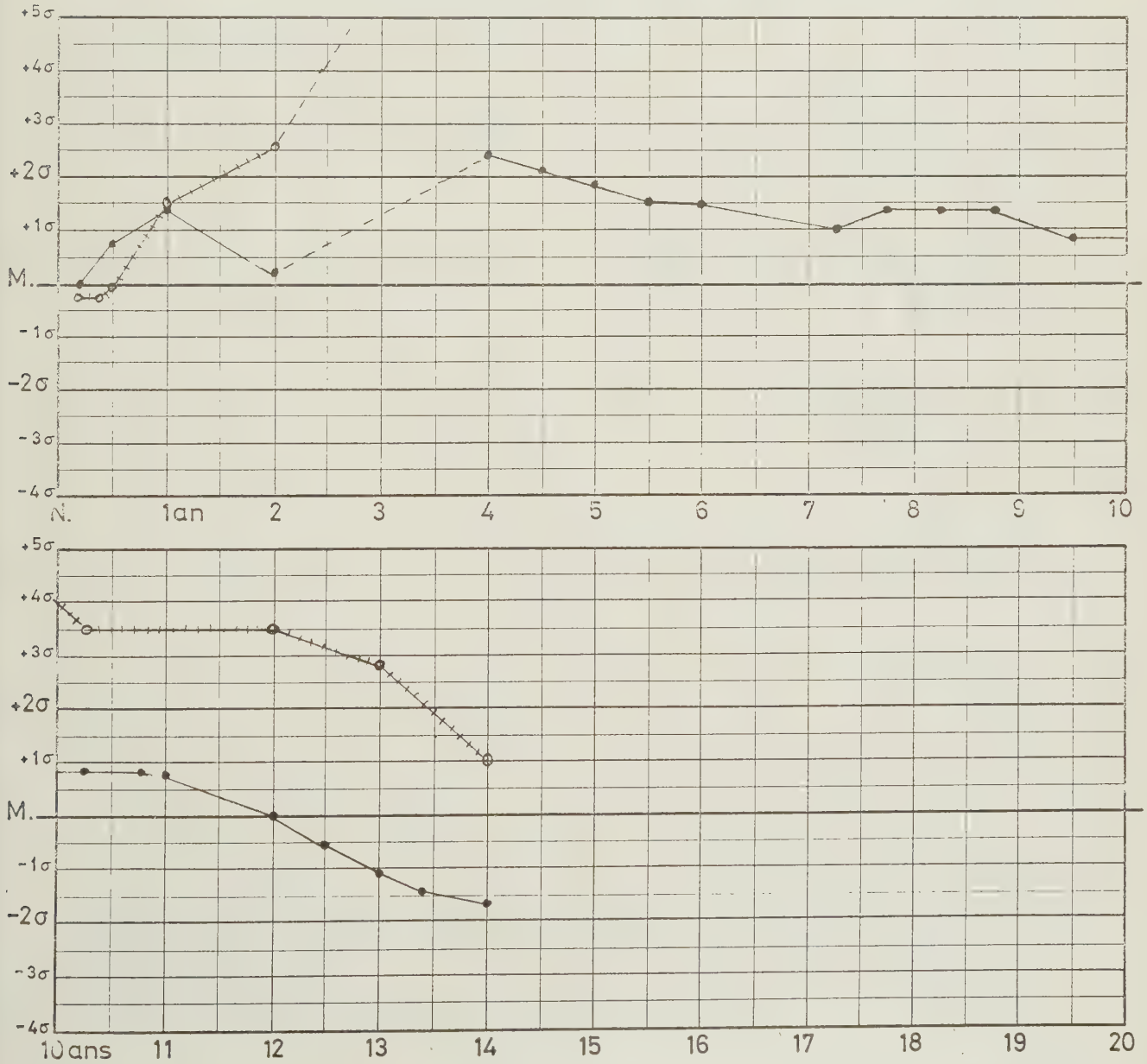
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 05.02.57

Age à l'époque : 45 jours

Recul : 14 ans

Diagnostic : HSC, perte de sel légère prouvée, PHF Type IV
Déficit en 21 hydroxylase.



TAILLE : ●——●

MATURATION : o-+-+-+-o

TAILLE PÈRE : □ MÈRE : ○

exprimés en écart à la moyenne (σ) selon l'âge et le sexe génétique.

1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisation hors de Lyon à 40 jours pour hypotrophie et hypertrophie clitoridienne. Mutation 5 jours plus tard avec le diagnostic d'HSC.

- Histoire : Née à terme - 3.500 g - Grossesse normale - Déclaration de sexe féminin et constatationd'une hypertrophie clitoridienne. Au 15ème jour, tendances lipothymiques et augmentation de volume du clitoris. Hospitalisation à 40 jours (Dr. FLATTOT). Diagnostic d'HSC étayé par des 17CS élevés à 2,60 mg/j.

  L'existence de malaises fait entreprendre le traitement avec Cortancyl 5 mg/j, sel et une injection de Percortène I.M.

- Ant. familiaux : Parents en B.S. 2 frêres et 1 soeur aînés en B.S.

- Examen : 45 jours - 4.200 g - 55 cm - légère hypotrophie. Intersexe type IV, gonades non perçues. TA à 7. Ionogramme sanguin avec légère hyponatrémie.

- Expertise : limitée à cette époque : arrêt du traitement pendant 3 jours :

  17 CS à 3,4 mg/j - Poids stationnaire.
  Sexe chromatinien féminin (60 % de corps de Barr).
  Génitographie imprégnant vagin et utérus.

  . un an plus tard : arrêt du traitement : 17 CS jusqu'à 2,7 - Kgs 12,6 - 17 OHCS 0,45 mg/j. L'ACTH augmente nettement tous ces chiffres (x 2 à 3) et fait passer le PGT de 3,3 à 14,3 mg/j.
  Pas de modification par l'androstanolone.

  . A 6 ans : le régime sans sel transitoire fait perdre du poids et augmente les corticoïdes urinaires.

  . A 10 ans : arrêt du traitement.

  CSR à 8,3 mg/m2/j dans les conditions de base et à 26,2 mg/m2/j sous ACTH.

  En régime normal, pool sodé inchangeable normal-faible (38,5 mEq/kg) et ASR élevé à 202 µg/m2/j. Le régime sans sel strict abaisse le poids (-5 %) et le Na échangeable (-12 %, 35 mEq/kg) et augmente l'ASR à 367 µg/m2/j ; l'activité rénine est alors augmentée à 46,3 ng/l/mn. Le freinage au Dectancyl ne modifie pas sensiblement l'ASR (330) ni l'activité rénine (49,5). Ceci définit la perte de sel légère.

  . A 12 ans, l'activité rénine est légèrement élevée en régime normal (21,3 ng/l/mn) et normalisée avec un supplément de 6 g de sel (10,4 ng/l/mn).

  En somme : déficit léger en 21-hydroxylase, avec perte de sel légère.

2 - TRAITEMENT : il est essentiellement freinateur.

Initiation à 2 mois avec Cortisone IM 37,5 mg/j. Les 17 CS sont normalisés en 1 semaine environ. Il existe alors une otite, et peut-être une infection urinaire si l'on en croit l'examen du culot de centrifugation.

a) Jusqu'à 2 ans évolution simple.

Cortisone IM espacée rapidement à 25 mg tous les 4 jours jusqu'à 1 an. A cet âge, la constatationd'une avance staturale et osseuse fait augmenter le traitement à 25 mg tous les 3 jours.

Peu d'incidents : 2 otites ; mais l'une d'elles s'accompagne de convulsions.

Bon état clinique à 2 ans. TA à 8,5. Mais noter l'avance considérable de l'AO sur la taille.

b) De 2 ans à 4 ans l'enfant est perdue de vue.

On conseille à 2 ans : Cortancyl 5 mg/j, mais on la revoit à 4 ans, avec Cortancyl 2,5 mg tous les 4 jours.

L'état n'est pas satisfaisant, correspondant à celui d'une enfant non traitée : avance staturale (taille de 5 ans 1/2) et surtout osseuse (AO de 8 ans 1/2). Hypertrophie clitoridienne très importante, pilosité pubienne (P 0,5) et gynécomastie (S 0,5). Deux points sémiologiques nous semblent également importants : l'existence d'une obésité (+2,5 DS/T) et de troubles caractériels avec retard mental (QD à 70).

Le ionogramme sanguin est normal, la TA à 10,5.
Le diagnostic est confirmé par les FSH < 4 US, l'imprégnation oestro-androgénique mixte à l'urocytogramme et l'élévation de 17 CS et KGS sous ACTH.

La cuti est, d'autre part, positive ++.

Après reprise du traitement, on réalise rapidement la clitoridectomie.

c) Pendant 3 ans, jusqu'à plus de 7 ans, on stabilise l'évolution au prix de hautes doses de Cortancyl : 15 à 12,5 mg/j jusqu'à 5 ans 1/2, puis 10 mg/j (en raison d'un syndrome de Cushing).

A 6 ans, on y associe du sel à volonté, d'autant plus que l'enfant "aimait" bien le sel auparavant.

Revue à 7 ans 3 mois, l'enfant a une taille sensiblement normale, et l'écart entre AO et AS est légèrement moindre. Mais on constate alors une défreination biologique franche (17 CS à 44 mg/j et KGS à 100) : l'AO est alors de 10 ans 6 mois (calculé à postériori par intrapolation). On aborde la phase pubertaire.

d) Depuis l'âge de 7 ans 3 mois, le cortancyl est porté à 15 mg/j. L'état clinique est dominé par le retard psycho-intellectuel, l'obésité, le développement pubertaire. Fréquentes rhino-pharyngites. Une fracture de Pouteau (sans incidents évolutifs). Une gastro-entérite avec malaise à domicile. Biologiquement, la freination correspond à celle de la puberté : 17 CS à 10 mg/j, KGS 17 à 40.

A 12 ans et demi est institué un traitement oestrogénique discontinu qui aboutit à une menstruation à 13 ans 4 mois.

A 13 ans et demi, le cortancyl est remplacé par Dectancyl 1 mg/j. Mais la taille définitive semble acquise, avec une maturation osseuse pratiquement complète à 1,48 m.

3 - POINTS PARTICULIERS :

a) Diagnostic entre 1 et 2 mois du fait de la tendance aux collapsus et du PHF. L'évolution n'est cependant pas très satisfaisante : l'enfant sera perdue de vue entre 2 et 4 ans et insuffisamment traitée alors. Le résultat à long terme est constitué par une petite taille définitive : 1,48 m (-2DS).

b) La perte du sel mérite également d'être commentée : l'hypothrepsie avec lipothymie néo-natales, et surtout l'exploration biologique complète réalisée à 10 ans prouvent qu'elle existe, légère.
Toute la petite enfance jusqu'à 6 ans a été traversée sans compensation : il nous semble important de relever dans ces conditions la différence de maturation osseuse et staturale enregistrée alors, même si l'on tient compte de l'insuffisance de freination cortisonique; nous interprétons de la même façon l'obésité constatée à 4 ans et le retard mental avec troubles caractériels.

Notons aussi l'absence de troubles au ionogramme réalisé à 4 ans, la TA plutôt forte alors, et enfin l'absence d'accident d'ISA.

c) PHF type IV à l'origine du diagnostic : (déclaration de sexe féminin à la naissance). Génitographie imprégnant le vagin. Clitoridectomie à 4 ans (Pr. MARION), après une phase où l'enfant a été perdue de vue. Périnéoplastie à 9 ans 1/2 (Pr. Ag. MOLLARD) en phase d'installation pubertaire. Cicatrisation lente.

d) Obésité constituée entre 2 et 4 ans notée encore autour de 8 et de 12 ans, nécessitant des freinateurs de l'appétit, persistant encore à 13 ans 1/2 (+ 2,5 DS/T).

e) Développement psycho-intellectuel très médiocre : Acquisition de la marche vers 1 an 2 mois. Convulsions vers 1 an 1/2 au cours d'une otite, mais bon état à 2 ans. Par contre, instabilité caractérielle au cours de la 4ème année, et QI à 70 à 4 ans. Par la suite, tempérament clastique nécessitant des traitements sédatifs prolongés. Même état à 5 ans 1/2. Scolarisation à 7 ans en milieu spécialisé pour débiles. QI à 56 à 8 ans, à 42 à 9 ans 1/2, à 38 à 12 ans. Nécessité en outre d'un traitement barbiturique transitoire vers 8 ans, par des phénomènes évoquant les "absences"(sans correspondance électroencéphalographique).

4 - RESULTATS ACTUELS (février 1971)

Jeune fille de 14 ans 2 mois, équilibrée avec Dectancyl 1 mg/j.

Puberté accomplie.
Taille définitive faible (1,48 m, - 2DS).
Débile profonde, sans circonstances favorisantes familiales.

Observation N° 11

Dossier : FR 3043 Professeur FRANÇOIS

NOM : BAG... René

Date de naissance : 11.09.57

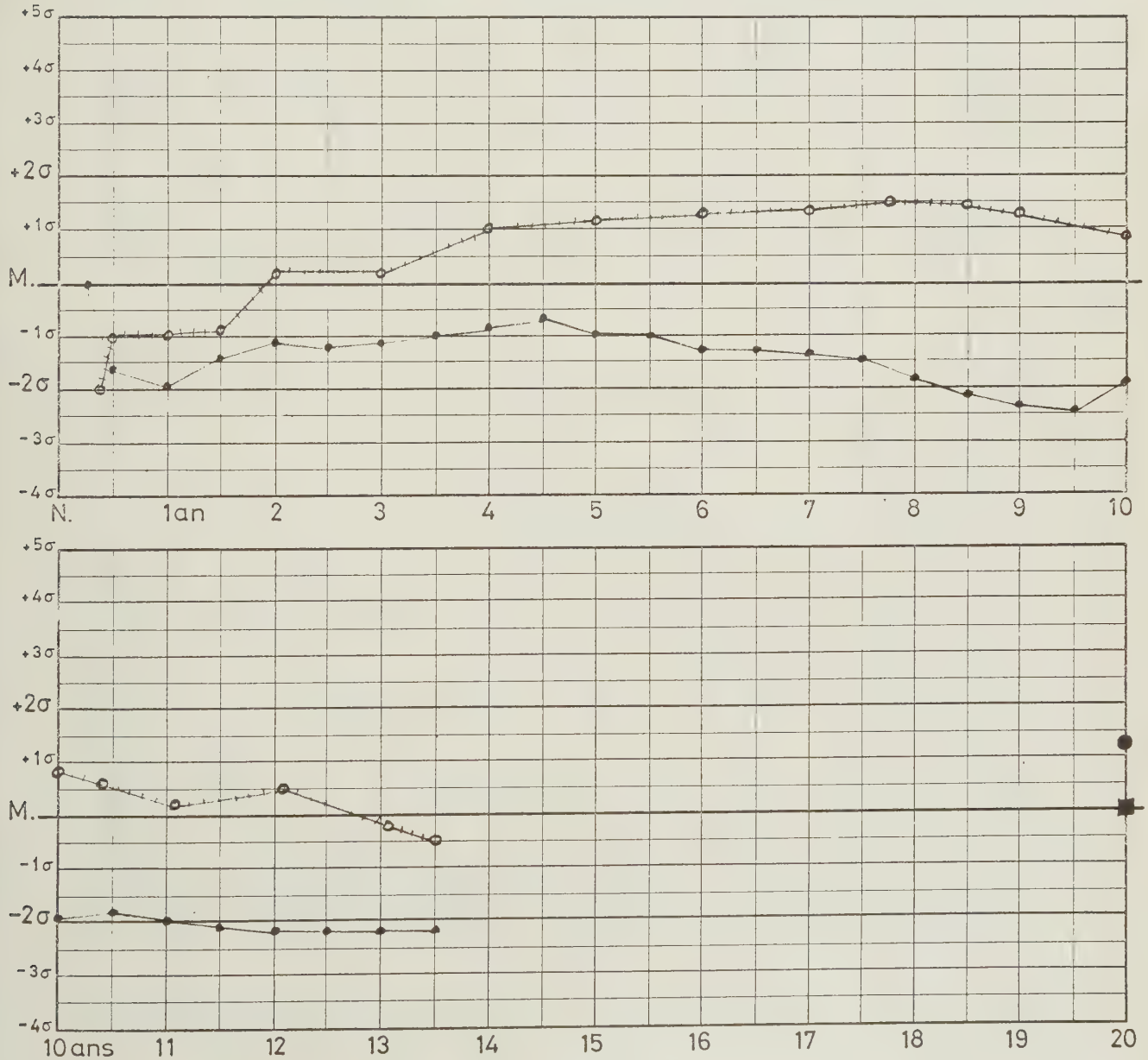
Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 27.12.57

Age à l'époque : 3 mois 1/2

Recul : 13 ans 3 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel sévère prouvée, athrepsie du nourrisson
Déficit en 21 hydroxylase



TAILLE : ●———●

MATURATION : o-+-+-+-+-o

TAILLE PÈRE : ▣ MÈRE : o

exprimés en écart à la moyenne (σ) selon l'âge et le sexe génétique.

1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisé à 3 mois 1/2 (Pr. BERNHEIM) pour retard pondéral majeur, vomissements chroniques.

- Histoire clinique : Né 10 jours après terme. 3.590 g. Nourri au sein. Poids de naissance repris à 1 mois. Puis pyodermite en relation avec un abcès du sein chez la mère et contemporaine des premiers vomissements, à 3 mois. Le poids est alors de 3960 g.

- Ant. familiaux : Parents en BS non consanguins (1,72-1,68). Premier né. Aura un frère en bonne santé.

- A l'entrée : A 3 mois 1/2 - 3760 g - dermite généralisée, grande hypotrophie avec gros foie, anémie et ionogramme très évocateur d'une insuffisance surrénale ; nécessité de plusieurs transfusions et d'un apport momentané de sel supplémentaire. OGE normaux.

- Expertise : Longue. Menée sur 3 mois. 17 CS entre 3 et 5 mg/24 h. KGS de 6 à 11 mg/24 h. PGT entre 10 et 2,16 mg/24 h. 17OHCS indosables.
L'ensemble est compatible avec l'HSC par déficit en 21 hydroxylase. L'épreuve à l'ACTH ne modifie pas les chiffres ci-dessus, ni les corticoïdes plasmatiques.

A 9 et 11 ans on reprendra les explorations après interruption du traitement : 17 CS à 44, KGS à 400, PGT à 67, non modifiés par l'ACTH. CSR à 20,9 mg/m2/24 h. Pool sodé diminué de 25 % en régime normosodé avec ASR à 58 µg/24 h et rénine-angiotensine élevée à 69 ng/l/mn (s'élevant à 282 par privation sodée, mal supportée). En somme : déficit assez sévère.

2 - LE TRAITEMENT débute à 6 mois 1/2. Entre temps la taille s'est "abaissée" jusqu'à -2DS ; l'âge osseux par contre a subi un accroissement sensible mais reste malgré tout en dessous de la normale.
L'initiation se fait par Cortisone I.M. 25 mg quotidiens, sel 2 à 6 g et DOC IM 2 à 4 mg/j. En 10 jours les 17 CS passent en dessous de 0,5 mg/24 h, mais les injections mal supportées font préférer les implants, cette période d'initiation dure 15 jours.

a) de 7 mois à 2 ans le traitement comporte Cortisone I.M. 25 mg tous les 2 jours puis très rapidement tous les 3 jours, supplément de sel (diminué progressivement pour être supprimé à 1 an 3 mois) et implants de DOC de 300 mg à 7 mois, 1 an 2 mois et 1 an 9 mois.

L'état clinique s'améliore rapidement : à 9 mois le poids est normal pour la taille puis deviendra un peu excessif, la taille marque un rattrapage du retard, l'âge osseux également, mais la bonne freination est avérée par des 17 CS inférieurs à 0,5. La TA reste normale à 8.

L'enfant marche à 15 mois, son aspect est satisfaisant ; mais la freination s'avérant insuffisante à 2 ans (17CS augmentés, érections),

b) à partir de 2 ans est institué un traitement à l'Hydrocortancyl per os :
la dose sera progressivement augmentée de 3 à 4, 5, 6 puis 7,5 pour atteindre 8,5 mg/24 heures à 6 ans 1/2.

La perte de sel demandera d'une part la poursuite des implants, d'autre part, l'adjonction de sel (reprise à 4 ans). Les implants sont nécessaires du fait des signes cliniques qui apparaissent à leur épuisement.

L'augmentation de l'hydrocortancyl est motivée par la difficulté à juguler les 17 CS ; l'âge osseux reste accéléré. Par contre, la taille accuse un retard progressif, sans autre signe cushingoïde. Fréquentes infections ORL pendant cette période. A 6 ans 9 mois à la suite de la rougeole, apparait une pilosité pubienne malgré l'accroissement du traitement.

c) Entre 7 et 9 ans, à la suite d'un nouvel implant de DOC (le 10e) le supplément de sel est supprimé, et cette suppression semble bien tolérée. Il ne sera plus administré de minéralocorticoïdes.

Pendant cette période où la perte de sel n'est plus traitée, la freination nécessitera des doses importantes d'hydrocortancyl 10 - 12,5 - 15 puis 17,5 mg/j.

Mais l'état n'est pas satisfaisant, car d'une part l'aspect devient légèrement cushingoïde, d'autre part la freination biologique ne peut être obtenue. La dissociation entre la croissance et la maturation osseuse s'accentue. La TA est légèrement élevée entre 10 et 12.
L'enfant est alors réhospitalisé pour expertise de la perte de sel.

d) De 9 ans à 11 ans 1/2, le traitement comporte d'une part des glucocorticoïdes, d'autre part, un supplément de sel de 3 à 4 g quotidiens ; l'hydrocortancyl est administré à des doses moindres, mais encore importantes (10 à 12,5 mg/j).

Plusieurs arguments font penser qu'alors la puberté apparaît : les courbes de taille et de maturation osseuse marquent une brusque ascension, les 17 CS s'élèvent entre 10 et 20 mg/24 h malgré la freination importante, la pilosité pubienne se développe ; l'adjonction de Syncortyl momentanée ne freine pas davantage les 17 CS ; l'excès pondéral s'accentue.
L'hydrocortancyl est augmenté à 15 mg/j, puis

e) A 11 ans 1/2 la freination est assurée par le Dectancyl, la supplémentation en sel poursuivie.
L'abaissement des 17CS permet d'éliminer l'hypothèse d'une évolution tumorale. La dose quotidienne est d'abord de 1 mg/j puis de 0,75 mg/j. Sous cette dose on assiste à la reprise parallèle de la croissance et de la maturation osseuse.
Les caractères sexuels secondaires s'affirment.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Le déficit enzymatique est assez sévère : inefficacité de l'ACTH sur le CSR et l'excrétion des corticoïdes urinaires, athrepsie néo-natale. L'évolution est troublée par des infections ORL répétées entre 3 et 6 ans.

Il est remarquable de noter l'absence de crises d'ISA au cours de l'évolution : la fin des implants était troublée (vomissements, pâleur, perte de poids) ; à 10 ans l'enfant a été hospitalisé pour des douleurs abdominales et tout est rentré dans l'ordre avec la recharge en sel ; mais aucun véritable accident n'est relevé jusqu'ici.

b) La sévérité de la perte de sel est encore avérée par la défreination observée à deux reprises lors de l'arrêt du sel supplémentaire (entre 1 an 4 mois et 4 ans, et entre 7 et 9 ans): persistance de l'hyperandrogénisme biologique et accélération de la maturation osseuse, tandis que les fortes doses de glucocorticoïdes nécessaires aboutissent alors à créer un léger syndrome cushingoïde et à freiner la croissance : ceci nous semble actuellement caractéristique de l'état de spoliation sodée chronique non compensée. Voir l'expertise biologique.

c) La puberté semble avoir débuté entre 10 et 11 ans. Un moment suspendue par la freination forte due au Dectancyl, elle a repris son déroulement normal avec une posologie plus faible de 0,75 mg/j. Les vitesses de croissance et de maturation osseuse marquent un nouveau pic dans ces conditions, mais paraissent encore un peu insuffisantes.

Au total, le retard de taille est actuellement moyen, mais le léger retard de l'âge osseux peut faire espérer une amélioration (taille définitive autour de 1,60 ?).

d) On a noté une tendance à l'obésité.

e) Bon développement psycho-intellectuel malgré une crise de convulsions dans la petite enfance et malgré le mauvais état initial. Actuellement en classe de 4e à 13 ans. Très sportif, pratique le judo ; le ski.

Bonne coopération familiale, l'enfant est toujours resté dans sa famille en dehors des périodes d'hospitalisation.

4 - RESULTATS ACTUELS (mars 1971)

Garçon de 13 ans et demi, en cours de puberté, ayant une scolarité et une activité sportive normales. Taille un peu faible (-2,2 DS) mais l'âge osseux légèrement retardé permet d'attendre une amélioration avec une taille définitive acceptable (supérieure ou égale à 1,60).

Traité actuellement avec Dectancyl 0,75 mg/j et sel supplémentaire.

Observation N° 12

Dossier : 1724 P Professeur JEUNE

NOM : CAT... Franck

Date de naissance : 03.03.56

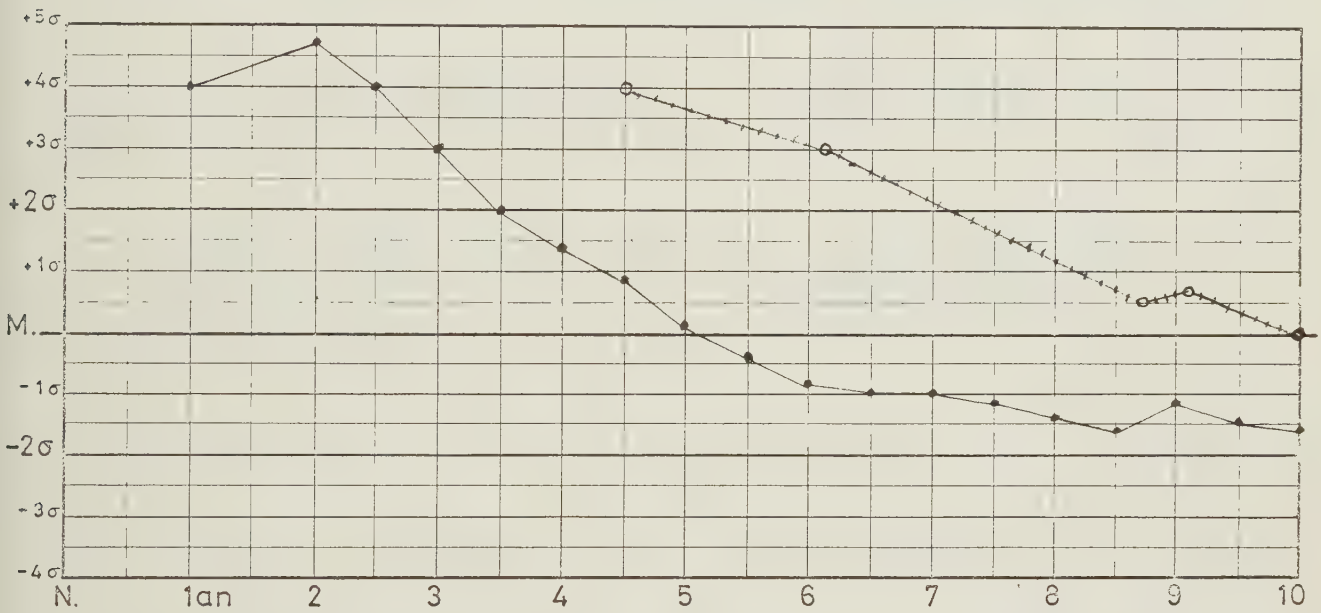
Sexe : Masculin (XX)

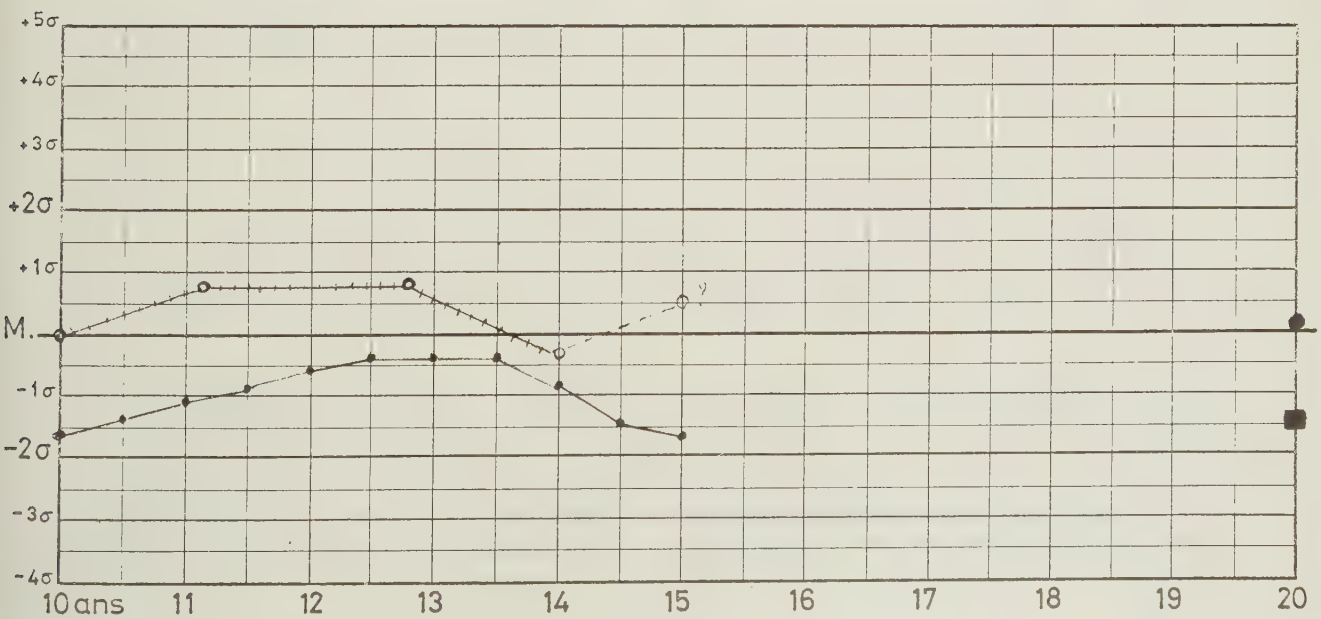
Date de la 1ère admission : 13.02.58

Age à l'époque : 1 an 11 mois

Recul : 13 ans 2 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel minime ou potentielle présumée, PHF type V
Déficit en 21 hydroxylase.





TAILLE : ●———● MATURATION : ○-+-+-+-+-○ TAILLE PÈRE : □ MÈRE : ●

exprimés en écart à la moyenne (σ) selon l'âge et le sexe génétique.

1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisé à 1 an 11 mois pour "cryptorchidie" et phénomènes pubertaires précoces.

- Histoire clinique : Née à terme, 55 cm, 3500 g ; déclarée garçon avec constatation d'une "cryptorchidie" bilatérale et d'une pigmentation scrotale intense. Au 8e jour émission de sang à 2 ou 3 reprises par le méat urinaire. Au 15e jour, hospitalisation dans un hôpital de la région pour diarrhée et vomissements, pendant un mois. A 7 mois poussée dentaire, vomissements, pilosité pubienne débutante. Vaccination sans ennui (VAV). Croissance rapide. A 18 mois grippe asiatique (1957), baisse de l'EG pendant 8 jours, anorexie, poussée pileuse et érections. Développement psycho-moteur normal.

- Antécédents familiaux : Parents italiens, sans consanguinité retrouvée (1,64 et 1,59). Par la suite, deux soeurs cadettes en B.S.

- A l'entrée : 1 an 11 mois. Age statural : 3 ans 8 mois (+5 DS), âge osseux 7 ans (+ 12 DS environ), OGE masculins avec testicules non perçus, macrogénitosomie, PII, pigmentation.

- Expertise : Longue, menée sur 3 mois. On en retient essentiellement : 17OHCS nuls à deux reprises dans les urines, et inférieurs à 2 µg% dans le sérum, avant et après ACTH ; 17 CS élevés à 20 mg/j à l'entrée, un peu moins ensuite, et à nouveau 20 sous ACTH. KGS à 41,5 mg/j dans les mêmes conditions : PGT à 22,4 mg/j, s'élevant modérément à 29,2 sous ACTH. Freination par la cortisone I.M. Perte de sel non prouvée dans les conditions de base, mais polyurie de 600 à 1000 cc/j sous ACTH. Chromatographie des 17 CS compatible avec le déficit en 21 OHlase.

2 - LE TRAITEMENT : débute à 2 ans 2 mois, et ne comportera que des glucocorticoïdes. L'âge statural est au départ, de 4 ans 3 mois (+ 5 DS) et l'âge osseux de 7 ans (+ 12 DS environ).

Notons d'emblée la castration réalisée presque immédiatement, à 2 ans 3 mois, au cours du 1er séjour. Nous considérons dès lors le sujet comme de sexe masculin pour l'évaluation du développement statural et osseux (peu différent à cet âge d'un sexe à l'autre).

a) Pendant plus de 3 ans le traitement comporte des doses importantes d'Hydrocortancyl : 10 mg/j au minimum (ce qui doit être augmenté assez souvent du fait d'infections aigües diverses). A la fin de la troisième année de vie, on donnera même 15 mg/j pendant un mois, puis 12,5 mg/j pendant 3 mois (érections).

Dans ces conditions, on assiste à un ralentissement progressif de l'avance staturale et osseuse, à la disparition des éjaculations (à 3 ans), au maintien des 17 CS entre 0,8 et 2, rarement 3, et des KGS entre 3 et 7 sauf exception.

Si bien qu'à 5 ans 4 mois, après plus de 3 ans de traitement, l'état statural est pratiquement ramené à la normale. Cependant, l'âge osseux est encore en avance (environ 8 ans). Mais l'aspect légèrement cushingoïde, la TA un peu élevée à 10-11 apportent des arguments pour diminuer la posologie.

b) Une seconde phase, de près de 5 ans, va être marquée par la réduction progressive des doses d'Hydrocortancyl : 8, 6, 5 puis 4 mg/j. Les incidents infectieux sont moins fréquents.

Au cours de cette période les 17CS oscillent de 1 à 3 et les KGS de 4 à 6. On note le ralentissement progressif de la croissance (la taille est de - 1 DS à 7 ans, -1,2 DS à 9 ans, -1,5 DS à 10 ans 2 mois), l'âge osseux suit une courbe semblable.
Notons que les FSH restent ceux de la non-puberté.

Au total, à 10 ans 2 mois, alors que l'âge osseux est normal l'aspect reste cushingoïde, avec TA un peu élevée (12 à 13 1/2 sur un an) et cette fois il existe un certain retard de taille (8 ans 7 mois).

c) Une troisième phase, de près de 4 ans, va comporter la posologie régulière de 3 mg d'hydrocortancyl par jour. Cette période est marquée par l'installation "pubertaire" surrénallenne, d'une part, et par des incidents infectieux aboutissant à une appendicectomie puis une amygdalectomie.
L'aspect cushingoïde disparait, le morphotype se masculinise, la TA diminue légèrement à 11-12 parfois 13 ; les 17 CS oscillent entre 5 et 10 jusqu'à 13 ans, puis entre 10 et 20 ; les KGS entre 25 et 60 jusqu'à 13 ans, puis 50 à 100 ; on assiste à une poussée staturale satisfaisante, avec maturation osseuse elle-même satisfaisante.

A 13 ans 10 mois l'état clinique est satisfaisant : taille de -0,3 DS;AO de 13 ans 6 mois environ (élément de valeur relative), aspect pubère (P3, A1, duvet labial, acné, instinct sexuel masculin). Mais la défrelnation surrénallenne excessive conduit à réadapter le traitement, par crainte d'une évolution tumorale.

d) Après un court intervalle de trois mois où l'hycortancyl est porté à 4 mg/j (ne modifiant guère l'excrétion urinaire de 17 CS et KGS), et au cours duquel est réalisée une prothèse gonadique intra-scrotale, à 14 ans 1 mois on institue un traitement par le Dectancyl : 1 mg/j pendant 15 jours, puis 0,5 mg/j en association avec un androgène-retard (LONTANYL I.M. 250 mg/mois).

Sous ce traitement, l'imprégnation androgènique est jugée satisfaisante, les 17 CS urinaires sont cependant un peu bas, entre 3 et 6 mg/j et les KGS entre 5 et 15. La prise de taille se ralentit et la maturation osseuse approche de son terme.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) De nombreux incidents infectieux surviennent au cours de la petite et de la grande enfance, compensés habituellement par un accroissement thérapeutique. Leur retentissement sur la courbe de croissance n'est pas évident (coqueluche à 3 ans 4 mois, rougeole à 6 ans, quelques "grippes" et surtout angines multiples). Elles feront pratiquer une appendicectomie à 11 ans 1/2 en raison de douleurs abdominales et une amygdalectomie à 13 ans 1/2).

b) La perte de sel n'a pas été expertisée, elle est probablement faible (incidents de la période néo-natale). Il faut noter ici un accident évolutif gravissime survenu à 4 ans 4 mois : au cours d'une angine, où le traitement a été inopinément interrompu, l'enfant doit être hospitalisé d'extrême urgence dans un hôpital de la région (coma, cyanose, pauses respiratoires, convulsions), le traitement réanime l'enfant par hydrocortisone et sel intra-veineux (Dr. NICOLAS).

c) Le PHF réalisait un type V : déclaration de sexe masculin à la naissance. Ce choix a été entériné au moment du diagnostic, à 2 ans, au terme d'une discussion exposée dans une publication parue à l'époque (M. JEUNE ET COLL. 1959).
La castration a été réalisée à 2 ans 3 mois (Mai 1958, Pr. MARION - Dr. CHABAL). Macroscopiquement, les OGI étaient de type parfaitement féminin, le mode d'abouchement vaginal non précisé. L'examen histologique (Pr. GUINET) montre une gonade de nature ovarienne occupé par une volumineuse formation kystique à revêtement épithélial ; trompe adjacente et utérus normaux.

A 14 ans, des projets de séjour en internat font pratiquer une prothèse plastique intrascrotale bilatérale (Dr. CHAVRIER). Un an plus tard celle-ci est bien supportée.

d) La pseudo-puberté surrénalienne s'est déroulée sous contrôle thérapeutique. Son déclenchement est survenu entre 12 ans 3 mois et 12 ans 9 mois, si l'on considère des taux de FSH (passant de moins de 5 US à plus de 160 US entre les deux dates). C'est à 11 ans 2 mois que l'hydrocortancyl avait été abaissé de 4 à 3 mg/j.

L'élévation des 17 CS et des KGS apparait à partir de 13 ans, sans que le traitement ne soit modifié à cette époque. Dans les 6 mois qui suivent est notée la franche androgènisation.

Ensuite seulement sera appliquée l'association thérapeutique freinatrice et virilisante à la fois.

e) Les courbes de taille et d'âge osseux objectivent peut-être un excès de freination prolongé pendant les années précédentes : les pics de maturation osseuse et de croissance pubertaire étant satisfaisants, tout paraît se passer comme si l'excès de ralentissement antérieur n'était pas récupéré.

f) Le développement psycho-moteur, le P.C., l'EEG, étaient normaux à 2 ans avant tout traitement. L'enfant a toujours séjourné chez ses parents, d'origine italienne. Il n'est pas mentionné de troubles familiaux. Notons des convulsions fébriles au 1er séjour et surtout le coma avec troubles respiratoires survenus à 4 ans 4 mois ; 2 mois plus tard l'EEG montre un tracé ample et hypersynchrome. Il y a eu enfin 4 interventions sous A.G.

L'enfant redouble 3 classes. A 11 ans 2 mois le QI est évalué à 90 (BSZ) et l'âge mental à 10 ans (G) (Dr. MAER). L'enfant est inhibé, émotif, peu confiant devant la difficulté. Il est admis au certificat d'études primaires à 14 ans 4 Mois (âge normal), puis entre dans une école d'apprentissage.

g) L'identification au sexe masculin n'a jusqu'ici entraîné aucune difficulté. Dès l'enfance est notée la tendance à préférer les jeux des garçons. Le comportement avec les camarades d'école est normal. A 14 ans 8 mois, sont abordés à la consultation, les premiers éléments d'éducation sexuelle. La profession envisagée est celle de mécanicien.

4 - RESULTATS ACTUELS

Sujet de 15 ans, génétiquement XX, au phénotype masculin normal post-pubertaire, de taille acceptable (156 cm, -1,7 DS) compte-tenu de celle des parents; néanmoins, cette taille est pratiquement définitive (et se situera entre -2 et -2,5 DS à l'âge adulte).

Equilibre obtenu avec Dectancyl 0,5 mg/j + Lontanyl 250 mg/mois.

Niveau mental moyen faible ; admis au certificat d'études primaires ; préparation d'un C.A.P. de mécanicien.

Observation N° 13

Dossier : FR 1484 Professeur FRANÇOIS

NOM : GRU... Antoinette

Date de naissance : 16.07.58

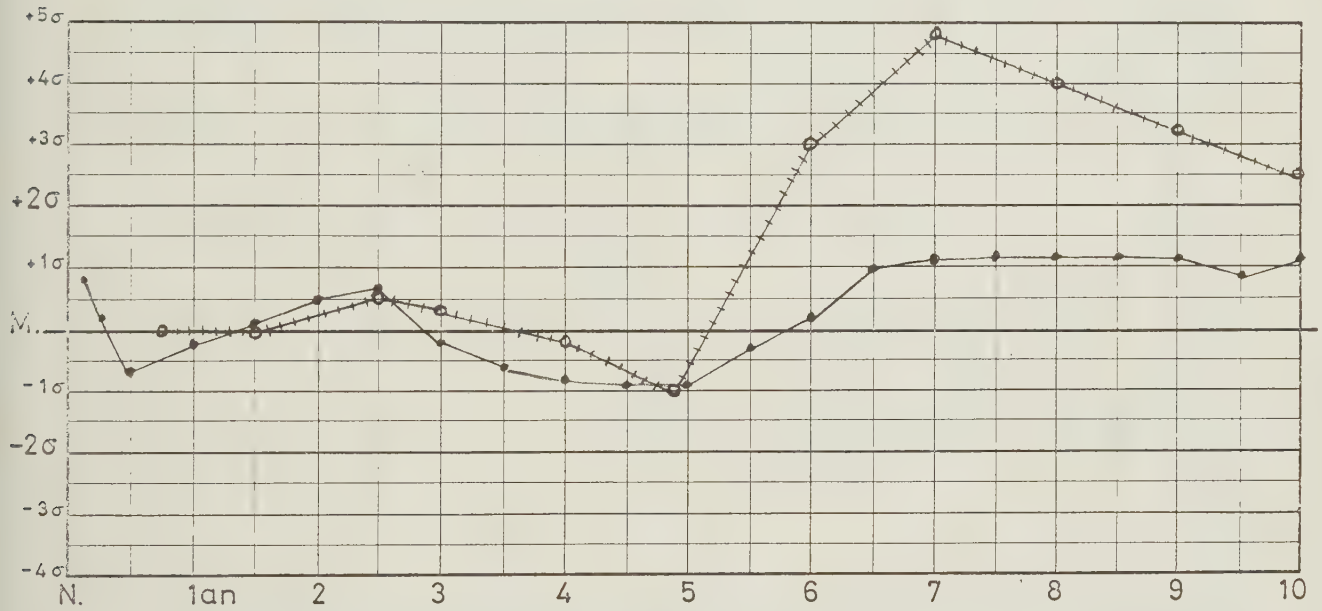
Sexe : Féminin

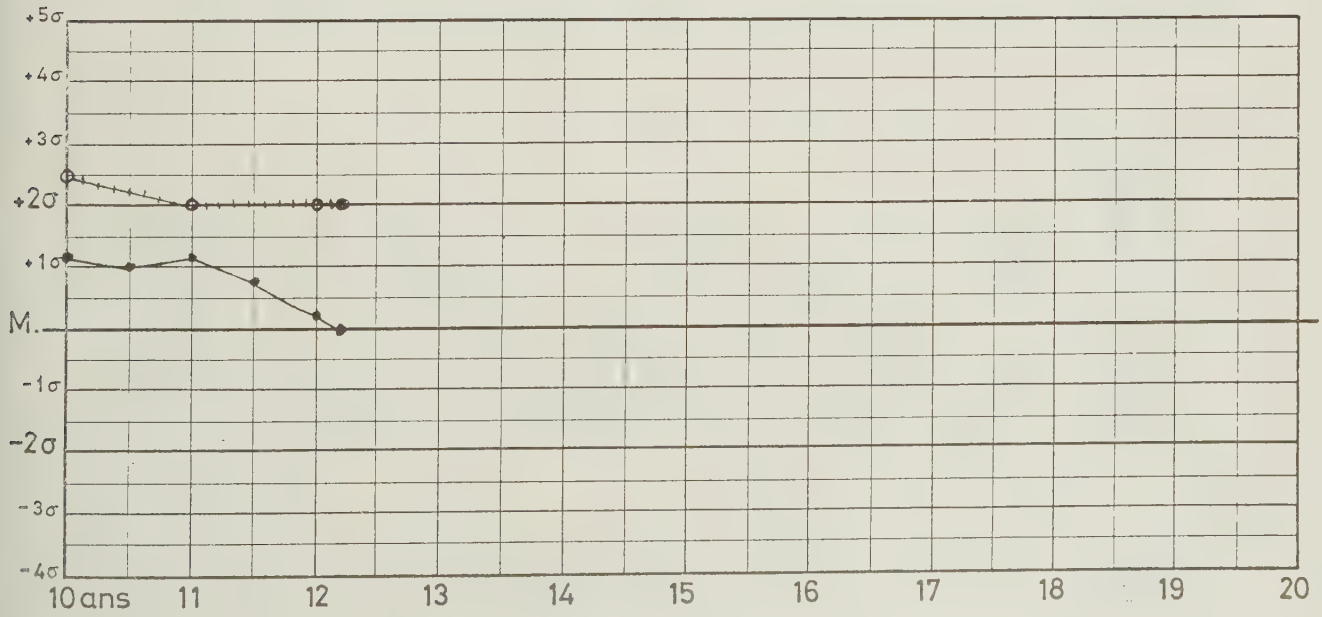
Date de la 1ère admission : 12.08.58

Age à l'époque : 1 mois

Recul : 12 ans 1 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel moyenne prouvée, PHF Type IV
Déficit en 21 hydroxylase





TAILLE : ●———● MATURATION : o-+-+-+-+-o TAILLE PÈRE : □ MÈRE : ⊙

exprimés en écart à la moyenne (σ) selon l'âge et le sexe génétique.

1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisation à 1 mois (Pr. BERNHEIM) pour athrepsie, difficultés alimentaires et malformation des OGE.

- Histoire : Née à terme - 4000 g - intersexe : déclaration de sexe masculin et constatation d'un "hypospadias" pénien et d'une "cryptorchidie" bilatérale. Anorexie, selles étendues et perte progressive de poids conduisant à l'hospitalisation.

- Ant. familiaux : Parents non consanguins - Mère psychotique - 1er enfant décédé d'HSC (Obs. 1) - Une autre soeur aînée en BS.

- Examen : 1 mois - 3470 g - Athrepsie, déshydratation - Intersexe du type IV, gonades non perçues. Pas de pigmentation - TA à 7 - Ionogramme sanguin évocateur d'insuffisance surrénale.

- Expertise : rapide à cette époque : sexe chromatinien féminin. 17 CS à 2 et 2,9 mg/j - KGS à 5,25 - PGT à 3,22 - L'ensemble confirme l'HSC par déficit en 21 hydroxylase.

A 8 ans, traitement interrompu : 17 CS à 18 mg/j - KGS à 100. Ces chiffres sont peu augmentés par l'ACTH : 20 et 127, avec PGT à 35 mg/j. CSR à 6,5 mg/m2/j, augmenté à 26,6 sous ACTH.
En régime normosalé, le Na échangeable est normal-faible à 48 mEq/kg et l'ASR à 74 µg/j. Le régime désodé abaisse le pool sodé de 16 % en quelques jours, tandis que l'ASR s'élève à 147 µg/24 h.

En somme, déficit modéré en 21 hydroxylase.
Gynécographie à 4 ans : pas d'imprégnation vaginale.

2 - LE TRAITEMENT débute à 1 mois.

Initiation avec Cortisone IM 50 puis 25 mg/j, sel 3 puis 2 g/j et rapidement DOC IM 2 mg/j. Mais l'état clinique marque une rechute au bout de 10 jours : reprise de la dose initiale de cortisone, sel 4 g/j et Doc IM 4 mg/j. L'état clinique s'améliore. La freination biologique est satisfaisante dans ces conditions de traitement intensif.

a) jusque vers 2 ans : triple association :

- Cortisone IM rapidement espacée à 25 mg tous les 3 jours et maintenue à cette posologie.

- Sel 2 à 4 g par jour et Doc IM à doses d'abord importantes : 4 mg/j jusqu'à 2 mois. A cet âge, Implant de 300 mg, mais il s'élimine un mois plus tard et l'on en refait un équivalent à 4 mois. A 5 mois insuffisance cardiaque sans HTA (dyspnée, gros coeur galop) et l'on doit établir un régime désodé puis normal. Reprise du sel et Implant de 100 mg à 1 an 1/2. Il n'y aura plus de minéralocorticoïdes.

  Période simple en dehors de cette surcharge en Doc. Pas d'épisode infectieux notable. Quelques incidents mineurs de décompensation vers 1 an après arrêt du sel au cours des poussées dentaires. TA normale. Freination biologique satisfaisante.

  Bon état à 2 ans.

b) De 2 ans à 5 ans : glucocorticoïdes et sel.

- Cortisone IM maintenue à 25 mg tous les 3 jours puis remplacée à 2 ans 1/2 par hydrocortancyl 6 mg/j pendant près d'un an, puis 5 mg/j.

- sel : 3 g supplémentaires.

  Bon état clinique sauf deux incidents de décompensation, sans gravité majeure. Freination biologique satisfaisante. Clitoridectomie à 3 ans 10 mois.

L'enfant fait un séjour en Pouponnière (Dr BERTOYE), puis est élevée par sa grand-mère en raison des troubles psychotiques de sa mère. On la perd de vue entre 4 et 5 ans, mais à 5 ans elle est revue en bon état, et le sel est laissé à volonté.

c) De 5 à 9 ans : glucocorticoïdes et arrêt progressif du sel.

- Hydrocortancyl maintenu à 5 mg/j jusqu'à 6 ans, puis augmenté en raison de la défreination à 6 mg/j jusqu'à 7 ans, 8 et 7,5 mg/j l'année suivante, 10 mg/j ensuite.
- Sel à volonté, plus ou moins absorbé jusqu'à 7 ans puis abandonné.

Dès les 6 premiers mois de cette période sont notées la poussée de croissance, la pilosité pubienne débutante, l'instabilité caractérielle, la franche défreination biologique (17 CS 2,5 à 7 et KGS 10 à 33). Celle-ci persiste malgré l'augmentation du cortancyl tandis que l'aspect de l'enfant se virilise. Expertise de la perte de sel à 8 ans. Périnéoplastie à cette époque.

A 8 ans1/2, avec 10 mg/j de cortancyl les 17CS s'élèvent entre 7 et 9 et les KGS à 40. L'AO a atteint 10 ans 1/2 ; il semble s'agir de la puberté.

d) Depuis l'âge de 9 ans, freination au Dectancyl.

- Dectancyl 1,5 mg/j pendant 2 mois puis (syndrome de Cushing) 0,5 mg/j jusqu'à 11 ans (transitoirement 0,75 mg).

La puberté se complète cliniquement avec l'augmentation de la pilosité pubienne, la poussée des seins, la survenue des 1ères règles à 11 ans 1/2 (AO de 12 ans 1/2) ; celles-ci sont régulières depuis. L'aspect reste légèrement androïde. Une deuxième plastie périnéale a été pratiquée. Noter que la freination de la maturation osseuse a été obtenue sans ralentissement de la croissance. La taille définitive devrait être acceptable (1,50 à 1,55).

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal tardif par l'athrepsie. L'évolution est très bien contrôlée jusqu'à 5 ans. A cet âge, seule la réduction du sel peut être tenue pour responsable de la défreination.

b) Perte de sel moyenne : l'athrepsie néo-natale, l'exploration réalisée à 8 ans en sont la preuve. Noter la surcharge constatée à 5 mois après l'implant de 300 mg de Doc et 3 g de sel/j.

Bonne compensation jusqu'à 5 ans avec 3 g de sel. Mais à cet âge le fait qu'il est laissé à volonté s'accompagne d'une défreination rapide clinique et biologique, d'une maturation osseuse excessive par rapport au gain de taille, de troubles caractériels et d'une tendance à l'excès pondéral (+ 1 à 2 DS/T). Bonne compensation actuelle.

c) PHF type IV : déclaration initiale de sexe masculin - Gynécographie n'imprégnant pas le vagin. Clitoridectomie à 3 ans 10 mois. Périnéoplastie à 8 ans 2 mois (Pr ag. ROCHET) : débridage simple du SUG. Echec dans la découverte du Vagin. Reprise chirurgicale à 10 ans 3 mois (Pr. ag. DAUDET) : Périnéostomie - Etroitesse du vagin.

d) Le début pubertaire semble se situer entre 8 et 9 ans. (L'AO atteint alors 10 ans 1/2), après une phase de défreination de plusieurs années. Morphotype légèrement endroïde. Ménarche à 11 ans 1/2 (AO de 12 ans 1/2). Règles régulières ensuite. FSH entre 5 et 40 US à cet âge.

e) Pas d'infections notables.

f) Difficultés psychologiques. Bon état à 2 ans. Même constatation à 5 ans, mais énurésie prolongée. C'est à partir de la 6ème année que se manifestent les troubles caractériels importants, nécessitant des sédatifs et un soutien psychothérapique.

La mère est psychotique et a été incapable d'assumer son rôle pendant plusieurs années (hospitalisation en milieu psychiâtrique). L'enfant a été alors élevé par sa grand-mère.

D'autre part, les interventions plastiques ont été un peu tardives et peuvent avoir eu leur part dans les manifestations anxieuses notées au cours de la puberté.

Enfin, la perte de sel mal compensée entre 5 et 7 ans, a peut-être également son rôle à jouer ici. Noter l'association avec une tendance à l'obésité.

L'état psychique actuel est amélioré, à 12 ans, scolarité au CM1, difficile.

4 - Résultats actuels (Septembre 1970)

Jeune fille de 12 ans 3 mois équilibrée avec Dectancyl 0,5 mg/j.
Puberté accomplie ; intervention à compléter sur les OGE
Taille normale avec un âge osseux de 13 ans. La taille définitive sera acceptable (1,50 à 1,55).
Léger retard scolaire avec tendance anxieuse, ayant un contexte familial favorisant.

Observation N° 14

Dossier : 1992 P Professeur JEUNE

NOM : TAM... Jean Paul

Date de naissance : 06.07.53

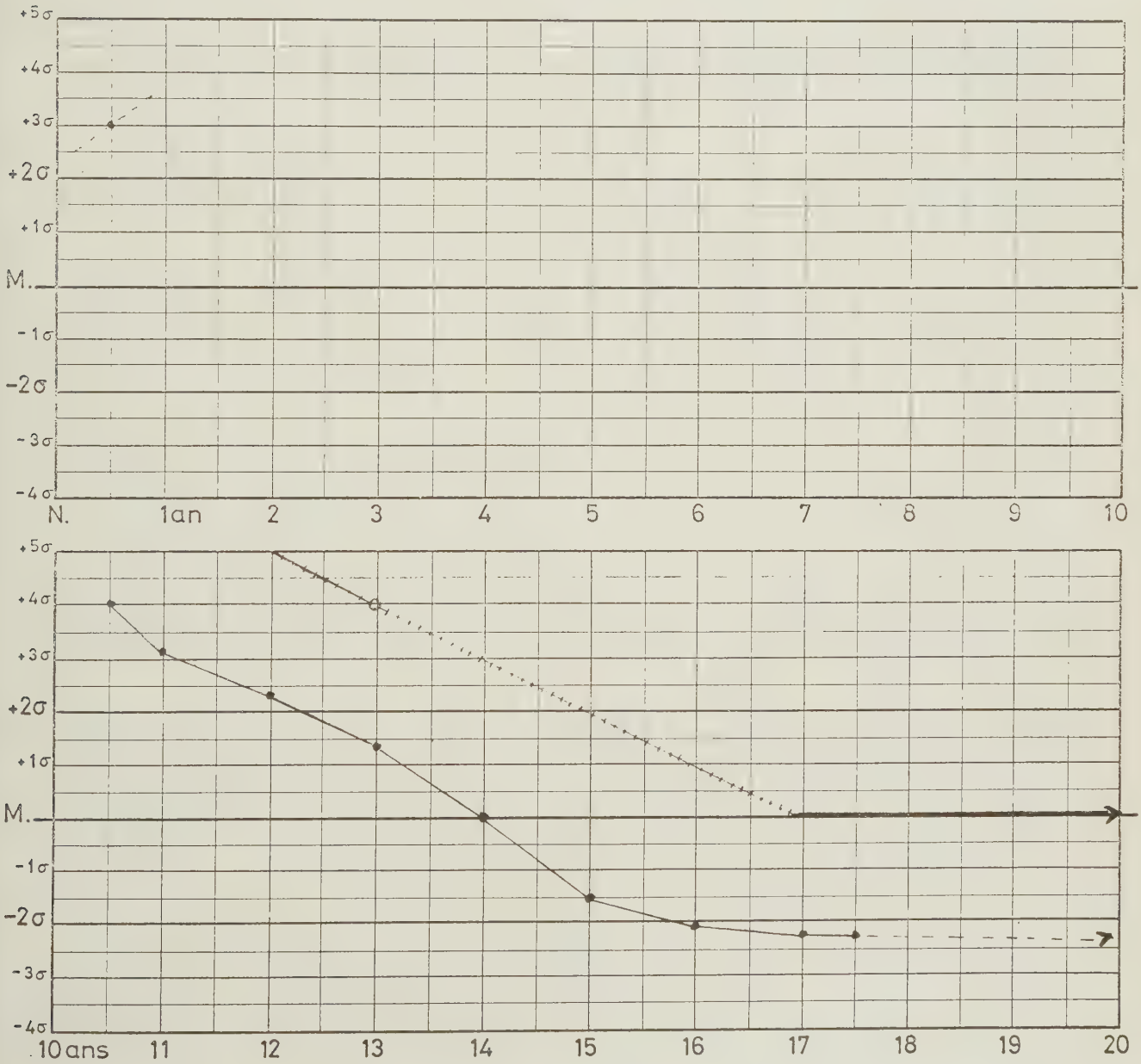
Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 02.03.59

Age à l'époque : 5 ans 8 mois

Recul : 11 ans 9 mois

Diagnostic : HSC, hypertension artérielle, pseudopuberté précoce
Déficit en 11 hydroxylase.



TAILLE : ●———●

MATURATION : o-+-+-+-+-o

TAILLE PÈRE : □ MÈRE : ○

exprimés en écart à la moyenne (σ) selon l'âge et le sexe génétique.

1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisé à 5 ans 8 mois pour "phénomènes pubertaires" et hypertension artérielle.

- Histoire clinique : Né 15 jours avant terme. 3.850 g. Pas de phénomènes graves dans l'enfance, mais avance staturale et macrogénitosomie notées dès les premiers mois. Pilosité pubienne et érections apparaissent à 3 ans, au cours de la varicelle : FO et radios du crâne normaux. Acné à 4 ans, mue vocale à 5 ans. Hypertension artérielle découverte peu après (Dr MERMET). L'enfant est alors hospitalisé.

- Ant. familiaux : Parents en bonne santé, non consanguins,mais il existe d'autres cas familiaux (cf. observations 17 et 18, arbre généalogique). Deux frères aînés sont décédés par traumatisme obstétrical et prématurité. Une soeur de 8 mois sans anomalie génitale.

- A l'examen : 5 ans 8 mois. AS de 13 ans. AO de 14 ans 6 mois (post-pubertaire). PII - AO. Duvet labial. Acné généralisée. Voix grave. Pénis 8 x 8,5. Scrotum pigmenté, développé, plissé. Testicules assez petits : 2 cm à gauche, 3 cm à droite : de ce côté existe une tuméfaction ferme et bosselée de 1 cm environ. TA : 16,5/10.

- L'expertise est menée en 1 mois :

  17 C.S. jusqu'à 61 mg/j, KGS : 72, PGT : 3,6, 17 O.H.C.S. : 24 (6,1 ug % dans le plasma). Elévation de tous ces chiffres sous ACTH. Test à l'eau : 38 %. Electrolytes sanguins normaux, mais Na/K urinaire entre 3 et 4.

  Chromatographie des 17 C.S. compatible avec le déficit en 11-hydroxylase.

  Biopsie testiculaire droite (Pr MOURIQUAND) : d'une part, zone typiquement testiculaire, infantile ; d'autre part, zone typiquement endocrinienne trabéculée, dont l'aspect semble plus leydigien que cortico-surrénalien.

  Sexe chromatinien masculin ; FSH < 6 U.S.

  QI à 105 (Pr. KOHLER). Age mental : 6 ans.

  FO normal. E.E.G. mal organisé.

  A 14 ans 1/2, arrêt du traitement et exploration des minéralo-corticoïdes : dans les conditions de base, aldostérone basse (11 µg/24 h) et Doc normale (0,15 mg/24 h). Le régime sans sel élève considérablement l'aldostérone (280 µg) et légèrement la Doc (0,4 mg). L'ACTH n'élève que la Doc (8,66 mg) et abaisse plutôt l'aldostérone (5 µg). L'association de régime sans sel et d'ACTH a le même effet que l'ACTH seule : Aspect typique de bloc partiel entre Doc et aldostérone par déficit en 11-hydroxylase.

2 - Le traitement débute à 5 ans 9 mois avec Cortisone I.M. 100 mg/j, puis 50 mg/j. En 5 jours, les 17 C.S. sont abaissés à 0,35, les KGS encore à 25, le test à l'eau oscille entre 50 et 85 %. Passage à l'Hydrocortancyl en une semaine.

a) Pendant 2 ans, Hydrocortancyl à doses dégressives ; après un essai, insuffisant, à 15 mg, la dose est portée rapidement à 20-25 mg/j : c'est dans ces conditions que l'on observe la disparition des érections et de la pigmentation, l'éclaircissement de la voix, l'effacement de la tuméfaction testiculaire. Les 17 C.S. sont alors < 3 mg et les KGS < 6 mg. La tension artérielle reste à 12 - 13 / 7 - 8, un peu élevée.
Au bout d'un an, le traitement peut être diminué à 15 puis 10 mg/j. L'état clinique est satisfaisant, la scolarité normale. Parfois la dose est augmentée (rentrées scolaires, rougeole) ; les signes d'alarme sont constitués par la hausse tensionnelle, les céphalées, la reprise de l'acné et des érections.

La freination sur la taille est manifeste ; elle ne bouge que très peu en 18 mois.

A la fin de cette période se manifestent les signes somatiques de la puberté : poussée de croissance plus rapide. AI, puis P III, augmentation du volume des testicules, éjaculations ; 17 C.S. à 12, KGS à 27 et FSH > 6 U.S. ; HTA à 18/9. Ceci avant 8 ans.

b) Le traitement est porté à 15 mg/j, pendant 4 ans. L'androgénisation se poursuit, d'interprétation difficile, probablement mixte car il persiste une HTA à 13 - 16 / 8 - 10, et des FSH élevées entre 6 et 40 U.S.

Croissance à nouveau rapide : la taille définitive est obtenue à 9 ans 9 mois, avec un gain total de 10 cm seulement depuis le début du traitement : à 10 ans 3mois, la soudure épiphysaire est pratiquement totale. L'état général reste bon et la scolarité satisfaisante. Le sujet préfère la compagnie des adolescents. Les 17 C.S. sont entre 3 et 6, les KGS entre 6 et 11.

c) A 14 ans 9 mois, la freination est renforcée, avec association d'Hydrocortisone 10 puis 5 mg/j et de Dectancyl 1 puis 0,5 mg/J. Le sujet est toujours équilibré de cette façon au bout de 3 ans. Bon état général. TA : 13 - 13,5 / 7,5 - 8. Quelques poussées d'acné. 17 C.S. entre 4 et 6, KGS entre 4 et 9.

3 - POINTS PARTICULIERS :

a) Déficit en 11 - Hydroxylase. Expertise complète des minéralocorticoïdes, avec étude de l'influence relative de la privation sodée et de l'ACTH sur les éliminations urinaires d'aldostérone et de Doc. L'aldostérone s'élevant franchement par privation sodée (stimulation par la rénine - angiotensine), s'abaisse au contraire sous ACTH (même si on y associe la privation sodée) probablement par inhibition de la Doc sur la rénine -angiotensine, comme cela a été décrit.

b) Diagnostic relativement tardif, à près de 6 ans (du fait de l'absence d'accident de perte de sel). Hypertension artérielle majeure, sans retentissement viscéral. L'AO très avancé alors (14 ans 6 mois), est de mauvais pronostic : la taille correspond alors à un retard de - 2,5 DS sur l'AO, mais ceci est de valeur relative à ce niveau de maturation.
La taille définitive est de - 2,3 DS, ce qui pourrait être considéré comme une stabilisation du retard.

c) Tuméfaction intratesticulaire Dte, satellite de l'HSC et ayant regressé sous traitement. Sa biopsie initiale n'a pu trancher en faveur de son origine surrénalienne ectopique plutôt que leydigienne (Pr. MOURIQUAND).

d) Le déroulement pubertaire s'est manifesté peu après le début du traitement, à 7 ans 1/2 environ. L'AO était d'environ 15 ans à l'époque. C'est un peu plus de 2 ans après que l'on constate l'arrêt de croissance et la soudure des épiphyses.
Peut-être doit-on regretter à postériori que la freination n'ait pas été exercée plus fortement au cours de cette période, dans l'espoir d'un gain de taille supplémentaire, parce que prolongé ?

e) Bon développement intellectuel. Age mental correspondant à l'âge chronologique au moment du diagnostic. Par la suite, études secondaires satisfaisantes. Candidat au baccalauréat à 18 ans. Veut poursuivre des études supérieures en Sciences Economiques. Pas de troubles psychologiques notables.

4 - RESULTAT ACTUEL (Décembre 70)

Jeune homme de 17 ans 5 mois, équilibré avec Hydrocortisone 5 mg/j, et Dectancyl 0,5 mg/j, de stature réduite (1,58 m - 2,3 DS).
Elève de classe terminale. Se destine aux études de Sciences économiques.
Voir obs. 17 et 18.

Observation N° 15

Dossier : F 4730 Professeur BERNHEIM

NOM : TAL... Françoise

Date de naissance : 01.01.59

Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 03.04.59

Age à l'époque : 3 mois

Recul : 3 ans 10 mois (†)

Diagnostic : HSC avec syndrome de Debré-Fibiger - PHF (?)
Déficit en 21 hydroxylase

Dossier égaré.

Diagnostic porté au cours d'un premier séjour. L'enfant reste hospitalisée jusqu'à 1 an : Exploration biochimique et début du traitement.

Au cours de la 2ème année : poliomyélite antérieure aigue.

Plusieurs hospitalisations au cours des 2ème et 3ème années.

Décès à domicile le 19.02.63, à 4 ans 1 mois, au cours d'un épisode infectieux aigu (ISA probable).

Observation N° 16

Dossier : 7759 Professeur JEUNE

NOM : LEB... Pascal

Date de naissance : 28.01.59

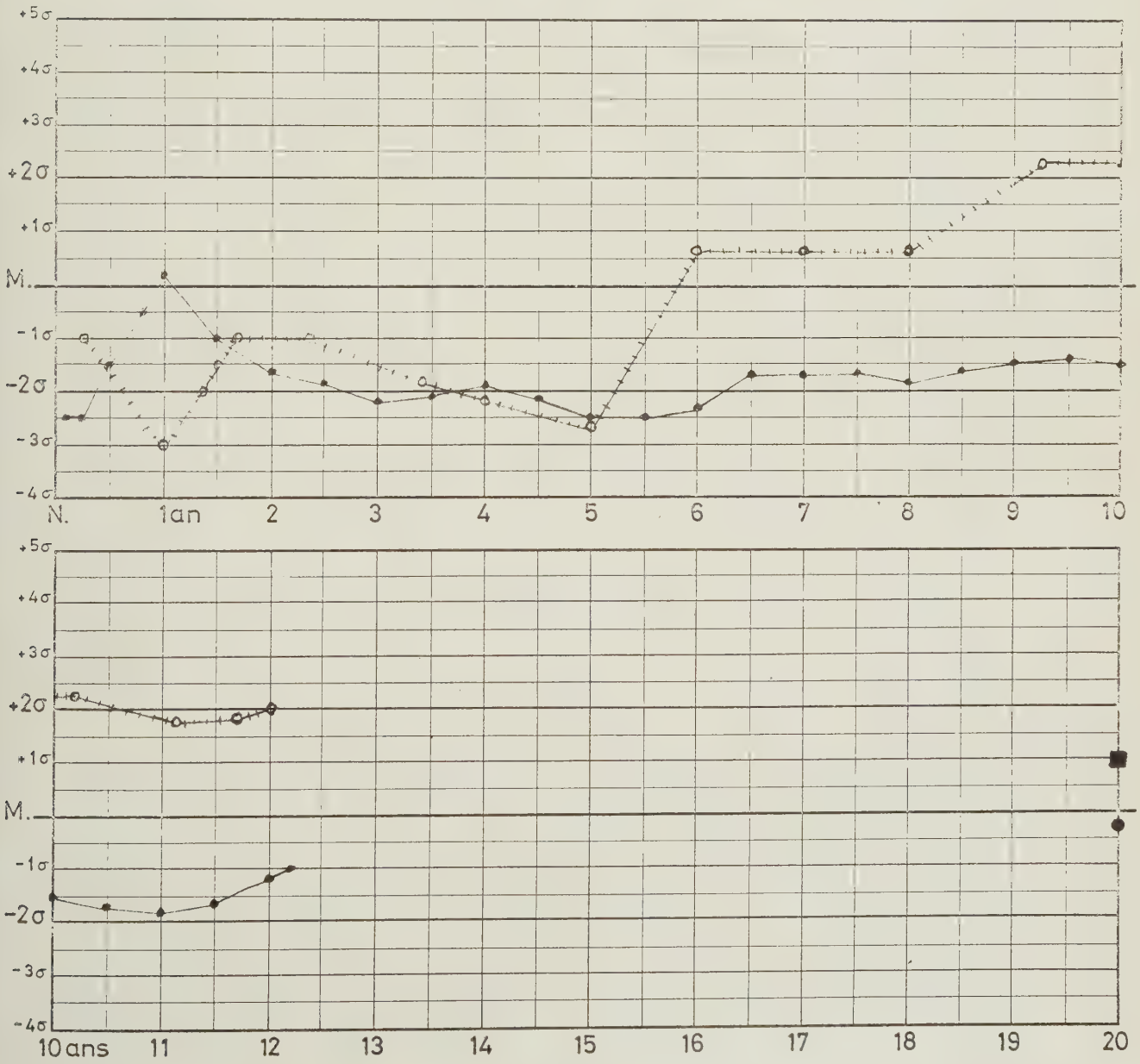
Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 13.04.59

Age à l'époque : 2 mois 1/2

Recul : 12 ans

Diagnostic : HSC, perte de sel sévère présumée, collapsus néo-natal
Déficit en 21 hydroxylase



TAILLE : MATURATION : TAILLE PÈRE : MÈRE :

exprimés en écart à la moyenne (σ) selon l'âge et le sexe génétique.

1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisation hors de Lyon à 12 jours pour déshydratation aigüe. Transfert 2 mois plus tard pour surveillance du traitement.

- Histoire : Naissance à domicile. 2 950 g. Troubles digestifs précoces et hospitalisation d'urgence à 12 jours (Dr TANZY) : déshydratation, teint gris, 2 700 g (-8,5 %). Serum salé sous-cutané. Récidive du collapsus et pigmentation des OGE, poids stationnaire. HSC probable et traitement comme tel : cortisone IM 37,5 mg/j, sel 5 puis 8 g/j et Doc IM 1 mg/j. Sortie à 1 mois 1/2 avec cortisone IM et sel ; 3 440 g. Traitement interrompu 3 semaines plus tard. Réhospitalisation avec ISA typique à 2 mois 1/2, 3 420 g, puis mutation rapide à Lyon.

- Ant. familiaux : Parents en BS, non consanguins (1,78 - 1,58). Un"frère" aîné décédé à 14 jours des mêmes troubles. Il y aura ensuite 4 F.C. et une soeur en BS.

- A l'entrée : 2 mois 1/2 - Examen clinique normal sauf légère infiltration (réanimation antérieure) - 4 050 g - 55 cm (-1,5 DS).

- Expertise menée secondairement après arrêt du traitement et "relance" à l'ACTH, à 3 mois 1/2 (non probante) et à 10 mois = 17 CS jusqu'à 5,2 mg/j, KGS jusqu'à 30 mg/j, 17 OHCS jusqu'à 7,55 mg/j (4 µg % dans le plasma).

  Sexe chromatinien masculin.

  En somme : déficit sévère en 21 hydroxylase.

2 - LE TRAITEMENT a commencé à 3 semaines.

Réinduction à 2 mois 1/2 avec cortisone IM 50 mg/j puis 25 mg/j, sel 3 g/j, puis rapidement Doc IM 1 puis 2 mg/j. Bon état clinique, TA normale et corticoïdes urinaires normaux en quelques jours.

a) La première année n'est pas satisfaisante :

- Cortisone IM poursuivie à 20 - 25 mg/j.
- Sel 2 à 4 g/j et Doc IM progressivement augmentée jusqu'à 3,5 mg/j à 6 mois. Implant de 400 mg à 7 mois, mais les injections de Doc doivent être poursuivies.
  - . L'état clinique reste médiocre : vomissements faciles, mauvaise prise de poids, TA instable, polyurie, protéinurie, UIV non interprétable.
  - . Biologiquement, les 17 CS sont satisfaisants, souvent même trop bas, par contre les KGS sont habituellement entre 6 et 9, parfois plus.
  - . Pas d'épisode infectieux notable mais fréquents accès fébriles inexpliqués avec perte de poids.

Finalement, vers 1 an, on constate un état médiocre et les glucocorticoïdes sont progressivement diminués.

b) Entre 1 an et 4 ans 1/2 : réduction progressive des glucocorticoïdes.

- Hydrocortisme per os, réduite progressivement de 30 mg/j jusqu'à 1 an 1/2, à 20 mg/j jusqu'à 2 ans 1/2, puis 15, 10 et 7,5 mg/j à 4 ans.
- Sel 4 à 6 g/j et Doc IM à doses encore importantes au début : 3 mg/j, malgré un 2ème implant de 500 mg réalisé à 1 an ; puis 2 mg/j à 2 ans ; puis espacé à 2,5 mg tous les 2-3 à 7 jours à partir de 3 ans 1/2.

  Quelques épisodes diarrhéïquesinfectieux au cours de la 2ème année (Salmonella, E. Coli), fréquentes infections ORL avec végétations. Varicelle à 2 ans 1/2. Mais cliniquement l'état s'améliore avec la réduction des glucocorticoïdes. Progrès psycho-moteurs.

  Un supplément de K est associé à 3 ans, et s'accompagne d'une prise de poids et de la réduction des besoins en Doc.

  Freination biologique toujours satisfaisante. TA toujours normale. Mais au terme de cette période, la taille et l'AO accusent un retard important.

c) De 4 ans 1/2 à près de 10 ans, le traitement de la perte de sel est allégé encore :

- passage au cortancyl 4 mg/j, puis 3 mg/j à partir de 5 ans.
- Sel à volonté, et réduction progressive de la Doc : Percortène - Retard 25 mg/mois jusqu'à 7 ans, puis arrêt.

Assez bon état clinique dans l'ensemble, sans accident important. Mais à 6 ans, on note une pigmentation, une défreination biologique et une maturation osseuse rapide. A 7 ans, persistance de la pigmentation et de la défreination (non améliorée par l'augmentation transitoire du cortancyl), instabilité caractérielle. La TA oscille de 8 1/2 à 11. Il n'y a pas d'obésité. La taille n'a pas rattrapé son retard.

Finalement, à 9 ans 3 mois, la défreination est franche (17 CS 10 à 13 et KGS 32 à 37) et l'AO de 11 ans 3 mois permet de situer ici le début de la puberté.

d) Depuis l'âge de 9 ans 8 mois, la freination est augmentée :

- Cortancyl 4 mg/j jusqu'à 11 ans 1/2, puis hydrocortisone per os 15 puis 20 mg/j.
- supplément de sel à volonté.

Là encore pas d'incident évolutif notable, cliniquement la puberté se complète, des érections apparaissent ; pas d'éjaculation à 12 ans. Les 17 CS et les KGS sont ceux de la puberté (respectivement 3 à 10 et 7 à 35). La croissance subit une poussée normale qui la maintient dans son couloir, mais la maturation osseuse garde son avance régulière de 3 à 4 DS, et à 12 ans l'AO est celui d'un garçon de 13 ans, ce qui doit faire réserver actuellement le pronostic de taille définitive (moins d'1,60 m).

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal par le collapsus. L'évolution a été difficile à contrôler. A postériori, il semble que la première année a été marquée par une surcharge cortisonique avec semble-t-il polyurie résistante à la Doc. L'état s'est amélioré avec la réduction des glucocorticoïdes et l'adjonction ultérieure de K.

La défreination ultérieure, entre 5 et 6 ans, correspond d'une part à la réduction des glucocorticoïdes et d'autre part à l'arrêt des minéralocorticoïdes.

b) La perte de sel est certainement sévère : collapsus au 12ème jour et besoins prolongés en Doc. Notons qu'à 10 mois, l'aldostéronurie a été trouvée à 8 µg/24 h au cours du traitement.

La correction de la perte de sel a été difficile au cours des 18 premiers mois, et il semble que la surcharge cortisonique contemporaine en soit responsable.

Bonne compensation ensuite jusque vers 4 ans 1/2. Mais l'utilisation du Percortène-Retard entre 4 ans 1/2 et 7 ans donne lieu à une défreination clinique (pigmentation) et biologique, et à une maturation osseuse rapide au début de cette période. L'arrêt des minéralocorticoïdes à 7 ans n'a pas aggravé cette situation.

c) Le développement pubertaire commence vers 9 ans, au terme d'une légère défreination prolongée et alors que l'AO est d'environ 11 ans 1/2. La maturation osseuse rapide ne s'est pas alors accompagnée d'un gain de taille satisfaisant.

C'est peut-être là un argument pour renforcer la freination au cours de la puberté.

A 12 ans, la maturation osseuse est de 13 ans.

d) Pas de phénomènes infectieux notables, sauf ORL ; un traitement antibiotique a été maintenu jusqu'à 1 an 1/2.

e) Difficultés psycho-intellectuelles : Elevage en milieu hospitalier jusqu'à 1 an 8 mois. EEG normal au départ, commence à parler à 2 ans 3 mois, cours préparatoire à 7 ans, manque d'attention à 9 ans. Le QD est alors à 93 (Dr MAER), redouble le CE2 à 10 ans.

Bonne scolarité ensuite avec cours particuliers en Français. Nervosité, onychophagie.

Est élevé dans son milieu familial, d'abord par les grands-parents jusqu'à 9 ans 1/2 pour des raisons de proximité de Lyon, puis par les parents.

4 - RESULTATS ACTUELS (Mars 1971)

Garçon de 12 ans 2 mois, équilibré avec hydrocortisone 20 mg/j et sel à volonté, en cours de puberté.

L'AO est en avance d'1 an et de 3 DS sur la taille. Celle-ci sera probablement inférieure à 1,60 m. Les parents sont pourtant de taille normale. Léger retard scolaire. Milieu familial favorable.

Observation N° 17

Dossier : F 3815 Professeur BERNHEIM

NOM : TAM... Jeanine
Date de naissance : 13.02.42
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 22.07.59
Age à l'époque : 17 ans 5 mois
Recul : 3 ans

Diagnostic : HSC, HTA, aménorrhée primaire, et virilisation (PHF I)
Déficit en 11 hydroxylase.

1 - DIAGNOSTIC : consultation à 17 ans et demi pour aménorrhée primaire et virilisation comme sa soeur (un cousin étant traité pour HSC depuis peu). Voir Obs. 14 et 18.

- Histoire clinique : née à terme, avec légère hypertrophie clitoridienne, grossesse normale. Maladies infectieuses de l'enfance et P.I. tuberculeuse à 13 ans non traitée, le tout sans incident notable. Avance staturale toujours constatée et taille définitive acquise à 12 ans (147,75) ; tendance à l'obésité ; augmentation progressive du clitoris et érections ; acné à 4 ans s'aggravant progressivement ; vergetures pourpres à 10 ans sur la partie inférieure du tronc et les cuisses ; absence de puberté : pas de développement mammaire, pas de menstruations ; pilosité masculine apparue vers 10 ans, très vigoureuse et obligeant à des soins quotidiens du visage.

- Ant. familiaux : parents en BS, non consanguins, mais le frère du père et la cousine germaine de la mère se sont épousés et ont donné naissance à TAM... Jean-Paul, traité pour HSC (Obs. 14) ; une soeur présente les mêmes symptomes ; le reste de la fratrie n'est pas précisé (voir l'arbre généalogique).

- A l'examen : 17 ans et demi - 147,75 cm - acné importante, séborrhée, hirsutisme intense, golfes temporaux, voix grave, musculature puissante, clitoris de 8,5 cm de long et 8 cm de diamètre avec prépuce en capuchon et frein de la face inférieuse, fusion labio-scrotale importante (type II à III), pas de glande palpaple au niveau des seins. T.A. à 18/11 avec gros coeur radiologique.

- Expertise : Ionogramme sanguin normal. 17 CS : 58 à 86 mg/j ; KGS 50 à 70 mg/j - PGT 5,4 mg/j - 17 OHCS 20 à 35 mg/j. Chromatographie des 17 CS (3 fois) compatible avec le diagnostic de déficit en 11 hydroxylase. Le test à l'amphénone accentue l'excrétion des 17 CS, KGS et 17 OHCS. Soudure totale des cartilages de conjugaison.

2 - LE TRAITEMENT est institué dès lors, avec Cortancyl 40 mg/j, diminué à 25 mg/j en 4 semaines.

Au bout de trois semaines la transformation est jugée spectaculaire tant sous l'angle physique que psychique : clitoris de 6 cm, n'ayant plus d'érections, cicatrisation des éléments acnéiques, petite repouse des cheveux temporaux, amélioration à 50 % de la pilosité faciale. TA à 16/12. Les 17 CS passent à 6,3 mg/j en 6 jours.

Premières menstruations au bout de 2 mois et 1 semaine de traitement, régulières par la suite.

Trois ans plus tard (avril 1962), le traitement ayant été poursuivi à la dose de 5 mg/j : il existe 4 cm de glande mammaire, la TA est à 15/7. Par contre, l'hirsutisme est peu modifié.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Deficit en 11 hydroxylase, diagnostiqué à 17 ans et demi, grâce aux liens de parenté avec l'observation 14. Voir l'arbre généalogique. Un autre cousin est porteur de la maladie et traité à Paris (Service du Pr. BRICAIRE). (Cf. Obser. 14 et 18).
Petite taille définitive (1,47 3/4 ; -2DS).

b) HTA peu sensible au traitement : 18/11 au moment du diagnostic, encore à 15/7 trois ans plus tard.

c) Puberté manifestée dès l'institution du traitement cortisonique.

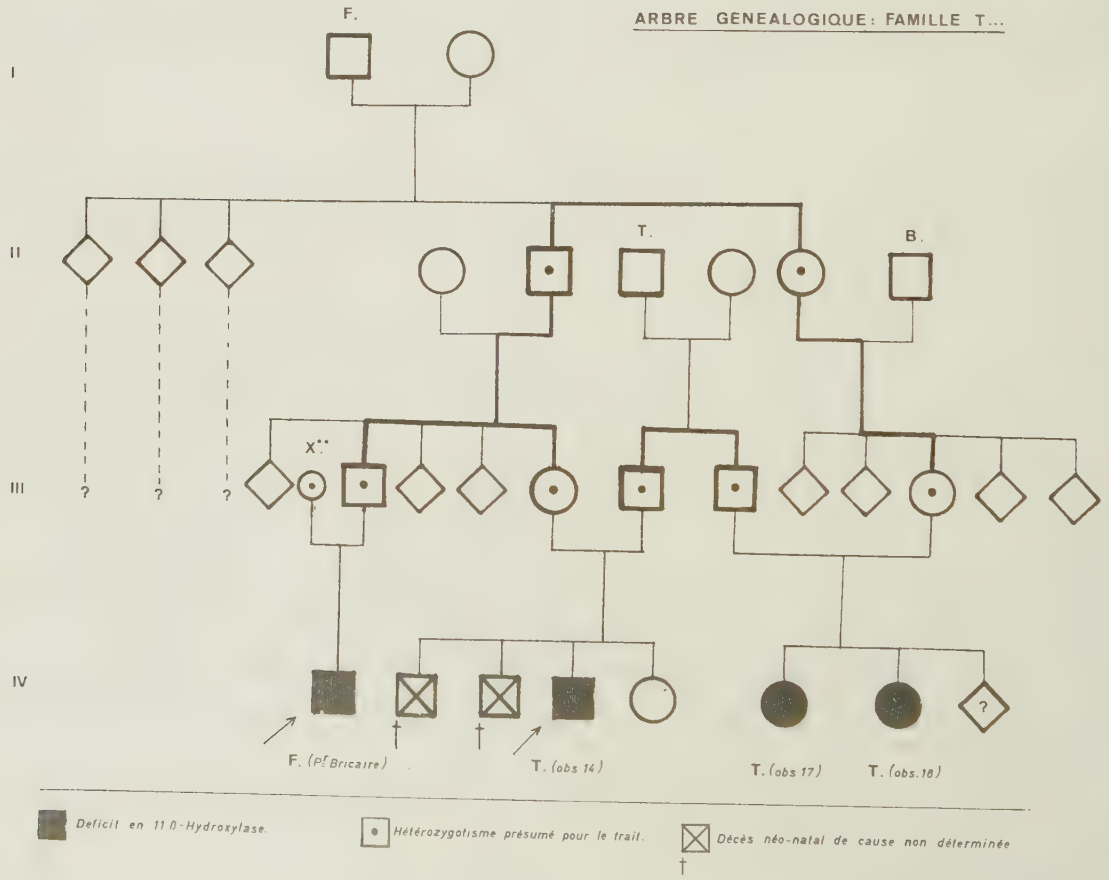
d) Malade suivie actuellement hors de Lyon (Dr. POTTON).

EN 1971 : 29 ans. Traitement par Hydrocortisone per os 5 mg/j et Betnesol (Bétaméthasone) 1 mg/j ; Chlorure de Potassium 500 à 750 mg/j, associé pour une tendance à l'hypokaliémie. Persistance de l'HTA et de la rougeur du visage. Excès pondéral. Douleurs articulaires et musculaires tenaces.

Hirsutisme amélioré par l'électrolyse au niveau de la face, moins marqué sur le reste du corps.

Clitoridectomie réalisée en 1968 (à 26 ans) par le Pr. Ag. MOLLARD (repoussée par la malade jusqu'à l'amélioration de l'hirsutisme).

Menstruations régulières.
Célibataire - sans enfant.
Caractère difficile -agressif.



Observation N° 18

Dossier : F 3816 Professeur BERNHEIM

NOM : TAM... Thérèse

Date de naissance : 19.04.43

Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 22.07.59

Age à l'époque : 16 ans 3 mois

Recul : 3 ans

Diagnostic : HSC, HTA, aménorrhée primaire, et virilisation (PHF !)
Déficit en 11 hydroxylase.

1 - DIAGNOSTIC : Consulte avec sa soeur, à 16 ans 3 mois, pour aménorrhée et virilisation alors qu'un cousin vient d'être découvert porteur d'une HSC (Cf. Obs. 14 et 17).

- Histoire clinique : identique à celle de sa soeur, mais la virilisation a eu une manifestation légèrement moindre et plus tardive : aucune anomalie à la naissance. C'est à 11 ans qu'apparaissent l'hypertrophie clitoridienne et l'avance staturale ; l'arrêt de croissance se produit plus tard vers 15 à 16 ans. Acné, pilosité de type masculin, voix grave, aménorrhée primaire et absence de seins sont également notés. Il existe des vergetures blanchâtres sur les cuisses et des golfes temporaux.

- Ant. familiaux : Cf. Obs. 17 et arbre généalogique.

- A l'examen : aspect légèrement moins trapu et moins masculin que sa soeur, mais restant très androïde. Clitoris de 7 cm de long sur 8 de diamètre. Taille 157,75 ; T.A. à 14,5/9.

- Expertise : Ionogramme sanguin normal. 17 CS : 48 à 76 mg/j, KGS 19 à 50 mg/24 heures, 17 OHCS 14 à 25 mg/j. Chromatographie des 17 CS comparable à celle de sa soeur. Test à l'amphénone : 17 CS à 178 et KGS à 284. F.O. Normal.

2 - LE TRAITEMENT : est mené prallèlement à celui de sa soeur. Résultats comparables sur l'androgénisation et la T.A. Premières menstruations au bout de 3 mois de traitement. Même échec relatif sur l'hirsutisme. La dose d'entretien est également de 5 mg de Cortancyl/j.

3 - EN SOMME :

- Déficit en 11 hydroxylase avec HTA - Diagnostic à plus de 16 ans - taille normale (-0,3 DS ; 157,75). Puberté manifestée dès le début du traitement.
- Forme familiale. Voir Obs. 14 et 17.
- Suivie actuellement hors de Lyon (Dr. POTTON).

EN 1971 : 28 ans. Traitement par hydrocortisone per os 5 mg/j et Betnesol (Bétaméthasone) 1 mg/j : chlorure de K associé pour tendance à l'hypokaliémie (500 mg à 1 g/j).

Absence d'HTA.
Douleurs articulaires et musculaires tenaces.
Hirsutisme facial traité par électrolyse ; moins marqué qu'au début au niveau du reste du corps.
Clitoridectomie réalisée à 25 ans, en 1968 (Pr. Ag. MOLLARD) après disparition de la pilosité faciale.
Menstruations régulières. Célibataire sans enfant.
Caractère difficile, agressif.

Observation N° 19

Dossier : FR 1077 Professeur FRANÇOIS

NOM : CLE.... Monique

Date de naissance : 17.08.59

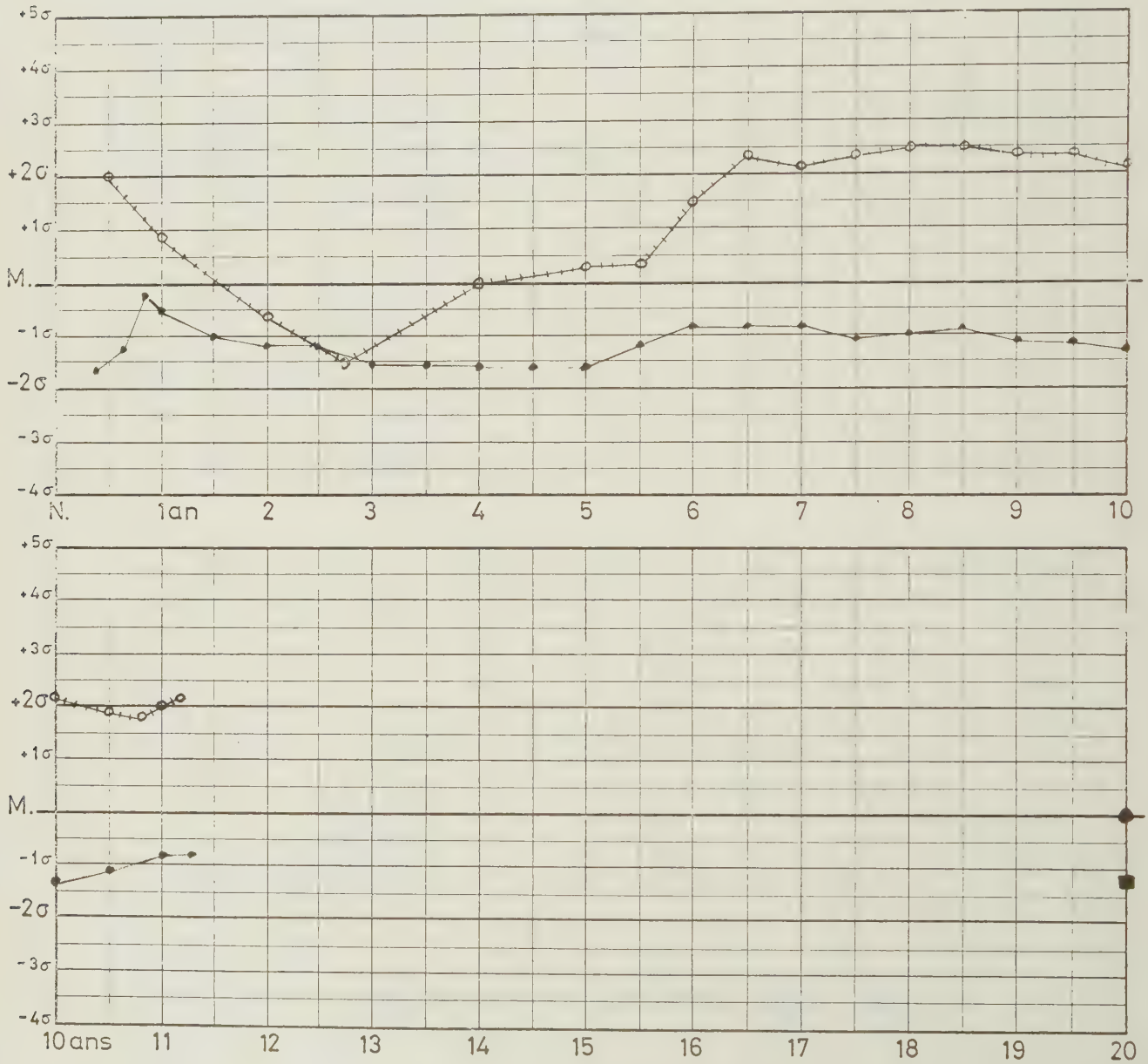
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 09.09.59

Age à l'époque : 3 semaines

Recul : 11 ans 5 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel assez sévère prouvée, PHF Type IV
Déficit en 21 hydroxylase.



TAILLE : MATURATION : PÈRE : □ TAILLE MÈRE : ○

exprimés en écart à la moyenne (σ) selon l'âge et le sexe génétique.

1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisée à 3 semaines (Pr. BERNHEIM) pour déshydratation aigüe et intersexe.

- Histoire : Née au voisinage du terme. 3.120 g. Grossesse normale. Déclarée fille puis garçon. Au 10e jour le P.N. n'est pas repris et les vomissements apparaissent. C'est 13 jours plus tard qu'un pédiâtre est consulté (Dr. BIANCO) et fait hospitaliser l'enfant pour probable HSC.

- Ant. familiaux : Père et mère en B.S. non consanguins (1,65 - 1,60) - 2 soeurs aînées en bonne santé.

- A l'examen : 23 j. 2.840 g (-11 %). Tendance au collapsus, pâleur, déshydratation. Intersexe type IV. Gonades non palpaples. TA à 6. Ionogramme sanguin d'ISA.

- Expertise : Le 1er jour, sous 5 g. de sel : 17 CS 3,55 mg/j, KGS 14, 17 OHCS 1,63. Complétée à 7 ans 9 mois, après arrêt du traitement : 17 CS jusqu'à 34,8 mg/j. KGS jusqu'à 130 mg/j. 17 OHCS 0,96 mg/j. CSR à 7,35 mg/m2/j avec 2 g de sel, s'élevant à 16,7 après ACTH.

  En régime normosalé : pool sodé normal faible (42 mEq/kg), ASR et rénine légèrement élevées (112 µg/j et 16 ng/ml).

  En régime désodé, perte de 1 kg en quelques jours (-4 %), pool sodé inchangé, ASR et rénine très élevées (234 et 83,3).

  En somme, déficit en 21 hydroxylase, perte de sel assez sévère.

2 - LE TRAITEMENT commence 48 heures après l'admission (supplément salin immédiat).

Induction avec Cortisone I.M.100, 75 puis 50 mg/j ; le sel est maintenu à 3 g/j. Doc IM introduite une semaine plus tard, 1 mg/j. En 5 jours, les 17 CS sont à 0,2 et les KGS à 4,8.

a) 1° période de 1 mois à 2 ans 6 mois

Cortisone IM espacée en quelques jours à 25 mg tous les 2 jours, puis tous les 3 à 4 jours, jusqu'à 2 ans 6 mois.

Perte de sel compensée avec sel 1 à 2 g/j, et d'abord Syncortyl IM 1 mg/j, puis très rapidement implants : 150 mg à 2 mois, 300 mg à 7 mois (après 1 mois de DOC IM) à nouveau 200 mg à 8 mois et demi pour une raison mal précisée. Le poids stationnaire fait encore pratiquer régulièrement Doc 2 mg/j et augmenter le sel à 2 - 2,5 g/j pendant plus d'un mois après cet implant. Quatrième implant à 1 an et 4 mois de 300 mg, mais une HTA à 15 fait rapidement enlever celui-ci. Le sel est poursuivi et le Syncortyl est repris 2 mg tous les 2 à 3 jours par la suite. La TA est revenue à la normale.

Période troublée par une otorrhée droite constatée à 1 mois, jamais tarie jusqu'à 2 ans 4 mois, malgré une adénoïdectomie. On constate alors un polype de la caisse du tympan : son ablation tarit l'otorrhée. Taenia d'autre part. Biologiquement, freination satisfaisante, voire même excessive : 17 CS $<$ 0,3 mg/j, KGS $\leq$ 4, voire $\leq$ 1. Les courbes de taille et de maturation osseuse montrent également l'excès de freination, mais ont une évolution convergente, favorable. Finalement, à 2 ans et demi l'enfant va cliniquement assez bien sauf aspect cushingoïde discret, TA à 11 1/2, léger retard de taille et d'AO, tous éléments concordants.

b) 2° période de 2 ans et demi à 5 ans 2 mois.

Le Cortancyl remplace la Cortisone IM : dose stable de 3 mg/j.

La perte de sel est traitée avec sel 3 g/j et injection IM de Doc 2,5 mg tous les 3 jours, parfois 5 mg tous les 3 jours.

Cette période est marquée par la clitoridectomie. L'enfant n'est suivie qu'épisodiquement à Lyon. Mais dans l'ensemble il est relevé une tendance aux accès de pâleur, de vomissements (avec une hospitalisation d'urgence), un retard statural avec aspect cushingoïde, alors que l'AO subit une maturation plus rapide.

Pourtant 17 CS et KGS sont normaux ; mais on apprendra plus tard que la diurèse n'est pas collectée en totalité.

Rétrospectivement, on peut donc affirmer qu'au cours de cette période la perte de sel a été insuffisamment corrigée, avec léger surdosage glucocorticoïde.

c) 3° période de 5 ans 2 mois à 6 ans 6 mois.

Cortancyl interrompu, pendant 10 mois, puis repris à 2 mg/j puis 3 mg/j.

Sel maintenu à 3 g/j, associé à Florinef 25 γ/j.

Cliniquement on note d'abord un bon état clinique : disparition d'une énurésie préexistante, légère diminution de la TA de 10 - 11,5 à 9,5 - 10,5. Le Cortancyl est repris à 5 ans 9 mois car apparaissent alors duvet pubien et poussée des seins. Les 17 CS et KGS sont ici élevées (5 et 11 environ) et le Cortancyl sera encore augmenté.
Au total pendant cette période, défreination succédant à l'interruption momentanée des glucocorticoïdes. Notons qu'entre 5 et 6 ans cependant, les 2 courbes ont une évolution parallèle d'assez bon aloi.

d) Depuis 6 ans 6 mois, arrêt des minéralocorticoïdes

Cortancyl : 3 à 4 mg/j jusqu'à 11 ans puis Hydrocortisone per os 25 puis 15 mg/j.

Sel 1 à 3 g/j pendant plus d'un an. Puis suppression du supplément de sel jusqu'à 9 ans, puis reprise de ce dernier à 4 g/j.
Deuxième intervention plastique sur les OGE.
Au cours de cette période sont notés un aspect cushingoïde discret, une obésité et une avidité pour le sel (vers 9 ans) une freination biologique limite ou même insuffisante (17 CS 3 à 5 - KGS 20 à32), un retard mental, un écart accru entre taille (-1 DS) et AO (+2,5 DS).
Les choses s'améliorent après réintroduction du sel (à 9 ans). A 10 ans l'aspect cushingoïde a disparu ; le début de la puberté se manifeste vers 9 ans 8 mois et évoluera de façon satisfaisante ; l'état biologique est surtout marqué par la diminution des KGS qui restent inférieurs à 20 sauf exception. Sous l'angle psychique on observe une détente. L'AO et l'AS ont une tendance légère à la convergence.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal par la perte de sel et l'intersexe. L'évolution est troublée pendant plus de deux ans par une otorrhée chronique, probablement à l'origine du surdosage thérapeutique observé à ce moment.
Par la suite il n'y a pas d'incidents de cet ordre, mais c'est surtout la perte de sel qui attire des commentaires :

b) La perte de sel est assez sévère : la décompensation néo-natale, l'expertise biologique ultérieure en sont la preuve.

Notons le surdosage observé à 1 an 4 mois après implant.
Par contre, le traitement semble avoir été trop modeste à partir de 2 ans 6 mois puisque sauf exception, on observe presque toujours les stigmates de la perte de sel occulte non compensée. Le syndrome cushingoïde consécutif, observé à 5 ans 2 mois, a même incité à arrêter quelques temps les glucocorticoïdes. Il semble que depuis la réintroduction du sel à 9 ans l'état se soit amélioré.

c) PHF type IV, à l'origine d'une déclaration initiale de sexe masculin. Clitoridectomie à 2 ans 9 mois, plastie vaginale à 7 ans 10 mois. (Pr. Ag. DAUDET) ; admission d'une bougie n° 16. L'enfant présente ensuite un manque d'épanouissement psychologique et doit être prise en charge par l'équipe de neuropsychiâtrie, le soutien familial paraissant limité en ce domaine (mais les rapports familiaux sont bons d'autre part).

d) Puberté, d'évolution normale depuis 9 ans 8 mois. Pas de menstruation à 11 ans et demi. L'AO est de 12 ans 6 mois à 11 ans 2 mois d'âge légal.

e) Pas d'infection urinaire notée. Par contre, otite chronique dans la petite enfance. Enurésie, paraissant avoir été supprimée à 5 ans 3 mois par la réintroduction d'un minéralocorticoïde. Thorax en carène. Obésité.

f) Retard mental dont le mode d'installation est imprécis. A 8 ans l'enfant est en classe de perfectionnement, le retard persiste à 9 ans, à 10 ans 5 mois avec dyslexie, dysorthographie, associé à des troubles anxieux. A 11 ans 6 mois l'état psycho-intellectuel est jugé meilleur (Dr. MOREAU).

4 - ETAT ACTUEL (février 1971).

- Fille de 11 ans et demi de morphotype féminin, en cours de puberté, équilibrée avec Hydrocortisone per os 15 mg/j et sel 4 g/j.
- De taille sub-normale, mais chez qui l'âge osseux un peu avancé fait émettre des réserves sur la taille définitive (autour de 1,45 m ou -2,5 DS ?). Les parents ne sont pas particulièrement petits.
- Retard mental, tendance à l'obésité, thorax en carène.

Observation N° 20

Dossier : 1863 Pu Professeur JEUNE

NOM : ROS... Marinette

Date de naissance : 06.08.46

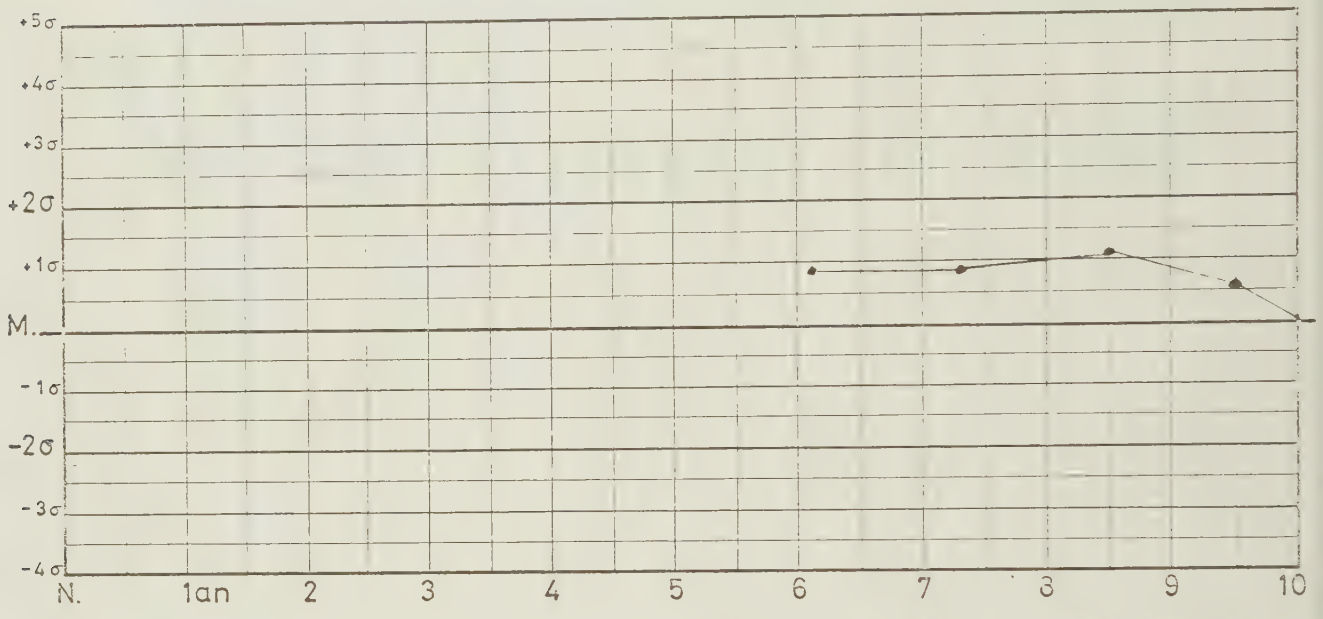
Sexe : Féminin

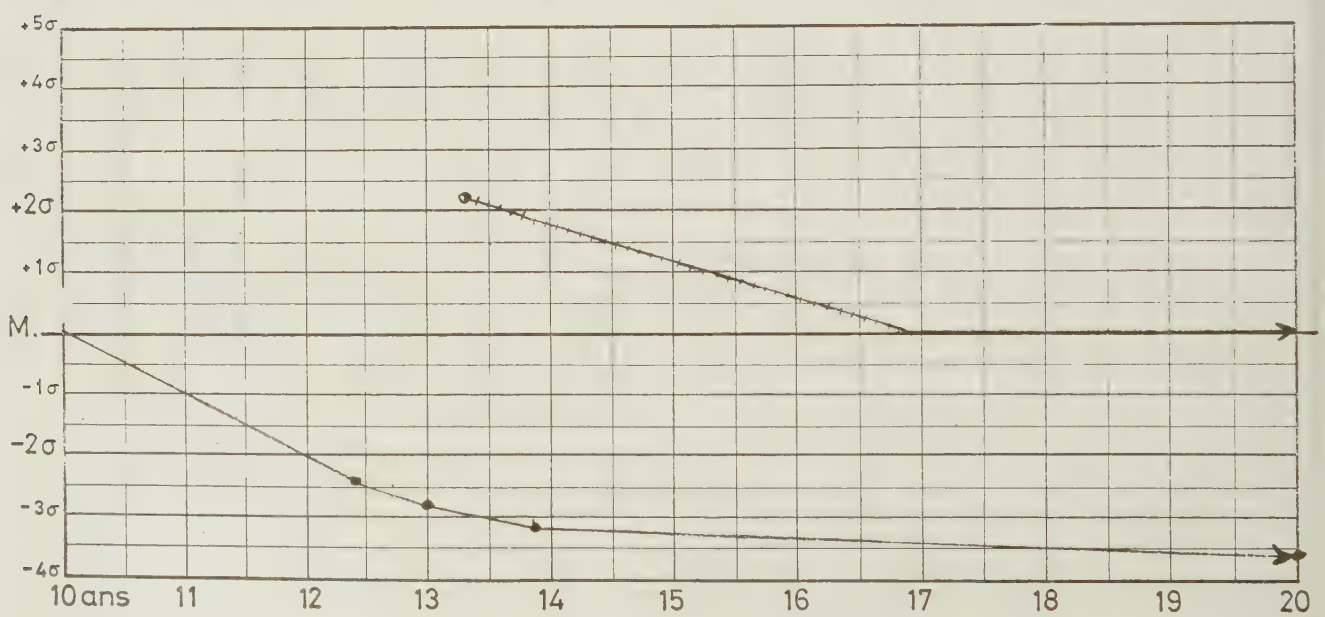
Date de la 1ère admission : 08.01.60

Age à l'époque : 13 ans 5 mois

Recul : 0 (Perdue de vue)

Diagnostic : HSC, hypertension artérielle, virilisation (PHF Type I)
Déficit en 11 hydroxylase.





TAILLE : ●———●

MATURATION : o-+-+-+-+-o

TAILLE PÈRE : □ MÈRE : ○

exprimés en écart à la moyenne (σ) selon l'âge et le sexe génétique.

1 - DIAGNOSTIC : Porté hors de Lyon à 12 ans et demi devant pseudo-puberté hétérosexuelle et HTA. Transfert au bout d'un an de traitement.

- Histoire : Née à 2.600 g. Pas d'ambigüité sur les OGE, de type féminin. Première enfance avec fréquentes bronchites et "syncopes". Rachitisme à deux ans traité par U.V. VAV et maladies infectieuses. Poussée de croissance vers 5 - 6 ans avec forte musculature (stature supérieure à celle d'un frère de 9 ans) mais courbe de taille à + 1 DS seulement. Tendance à l'obésité (+3 à 4 DST).

  A 7 ans hospitalisation pour méningite aigüe : découverte de la pilosité pubienne. A 8 ans acné, hirsutisme, céphalées fréquentes ; tempérament calme, effacé. Vers 9 ans et demi, arrêt presque total de la croissance avec installation progressive d'un nanisme. A 12 ans découverte d'une HTA à 19/13. Hospitalisation peu après, à Cannes (Dr. MARTINON).

- Ant. familiaux : Père décédé. Mère en BS (1,60) - originaires d'Italie. Frère aîné avec hypertension à 15/8 (1,70). Un autre frère décédé à 2 ans, vomisseur, chétif avec des convulsions. Une soeur en BS.

- Examen : 12 ans et demi - Taille à -2,5 DS (1,37). Obésité (+4DST) et morphotype androïde. Hirsutisme, acné, vergetures pourpres. Absence de seins. Pilosité pubienne (P IV), clitoris de 3 cm, HTA à 14-16/9-11.

- Expertise menée en 15 jours : 17 CS à 10 mg/j. Cartilages de conjugaison absents. Pas d'ostéoporose. Ex. gynécologique normal sauf clitoris hypertrophié (PHF type I). Rétro-pneumopéritoine : grosse surrénale G. triangulaire ; la droite n'est pas visible. UIV normale.
  Rx du crâne, FO et EEG normaux.
  Développement intellectuel normal (scolarité normale). "Bizarreté" du comportement.

- Traitement comportant Cortancyl 20 mg/j pendant deux mois, puis Dectancyl 1,5 mg/j abaissé ensuite à 0,75 mg/j.

- Evolution favorable avec développement des seins ; première menstruation au 3ème mois de traitement puis règles régulières. Diminution de l'hypertrophie clitoridienne, de l'acné, de l'hirsutisme, "modification" de la pilosité dans le sens féminin, diminution de l'obésité, blanchiment des vergetures. TA abaissée à 13-15/8-10, puis 12,5/8. Taille inchangée.

2 - TRANSFERT A LYON ENVIRON UN AN PLUS TARD pour exploration. Arrêt momentané du traitement :

17 CS s'élevant jusqu'à 28 mg/j en 3 semaines, KGS jusqu'à 115, 17 OHCS jusqu'à 6,65. Tous ces chiffres sont multipliés par 2,5 sous ACTH. Tests à l'eau normaux avant et sous ACTH. Légère élévation tensionnelle. Chromatographie compatible avec le déficit en 11-hydroxylase, avec prédominance des THS ; présence aussi de PGT.

3 - REPRISE DU TRAITEMENT avec Cortancyl 25 mg/j puis 20 mg/j.
Au cours des mois suivants les 17 CS sont entre 2 et 4 mg/j, les KGS entre 5 et 14 mg/j, les 17 OHCS entre 2,5 et 4,5 mg/j, TA à 12.

4 - EN SOMME

Jeune fille présentant une HSC par déficit en 11 hydroxylase. Diagnostic à 12 ans et demi. Evolution favorable sous traitement au Cortancyl ; TA normalisée, menstruations régulières. Mais petite taille définitive (1,37 - 3,8 DS) ; persistance d'un hirsutisme et de vergetures blanches.

Elle est suivie ensuite en dehors de Lyon jusqu'à plus de 20 ans (décembre 66), le traitement étant alors de 7,5 mg de Cortancyl par jour pris plus ou moins régulièrement.

Puis elle est perdue de vue jusqu'en août 1971 : Revue alors - elle mesure 1,38 m (à 25 ans) a un aspect trapu, brachyskèle, une poitrine peu développée, une polyspanio ménorrhée ; la TA est à 11/7 ; tout traitement a pourtant été interrompu depuis plus de 4 ans.
La malade est mariée, n'a pas eu de grossesse, se dit très heureuse (Dr. MARTINON).

Observation N° 21

Dossier : C 8187 Professeur BERNHEIM

NOM : BAR... Jacques

Date de naissance : 18.01.60

Sexe : Masculin (mais OGI féminins)

Date de la 1ère admission : 12.02.60

Age à l'époque : 25 jours

Recul : 0 (†)

Diagnostic : HSC, décès par collapsus néo-natal, PHF type V
Déficit en 3 β-ol-déshydrogénase ? (forme familiale)

1 - HISTOIRE CLINIQUE : Hospitalisation à 25 jours (décès constaté à l'arrivée), après un collapsus brutal.

a) Antécédents personnels : née à terme. 3250 g. Grossesse gémellaire. Vomissements épisodiques et perte de poids régulière. A 25 jours, malaise brutal après le biberon de midi. Collapsus, coma et décès avant l'arrivée à l'hôpital.

b) Antécédents familiaux : Parents en BS, non consanguins. 1 frère et 1 soeur aînés en bonne santé. Un autre frère aîné a consulté à 4 ans pour des "phénomènes pubertaires" ; il est porteur d'une HSC (Obs. 22). Le frère jumeau est en BS : Examen normal, prise de poids normale, corticoïdes urinaires normaux.

2 - EXAMEN AUTOPSIQUE (Pr. LARBRE - Pr. BERTRAND).

- Hyperplasie cérébriforme des surrénales : plus de 11 g ensemble.
- PHF type V parfait : OGE typiquement masculins, sans gonades palpables. Gynécographie : imprégnation d'un vagin, à implantation uréthrale postérieure et étroite, d'un utérus et de 2 trompes. Anatomiquement, les OGI sont typiquement féminins.
- Pas d'examen microscopique.
- Pas d'autres malformation, ni anomalie viscérale.

3 - EN SOMME :

Fille porteur d'une HSC avec PHF type V. Décès par collapsus à 25 jours. Le frère jumeau est sain. L'autre cas familial (Obs. 22), permet d'identifier celui-ci comme un déficit possible en 3 β ol-déshydrogénase.

Observation N° 22

Dossier : G 4580 Professeur BERNHEIM

NOM : BAR... Marc

Date de naissance : 26.07.49

Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 04.04.60

Age à l'époque : 10 ans 8 mois

Recul : 0 (perdu de vue)

Diagnostic : HSC, perte de sel non évidente, pseudo-puberté précoce
Déficit en 3 β ol-déshydrogénase ?

1 - HOSPITALISE après le décès de sa soeur (obs. 21) pour confirmation d'une HSC probable, à forme de pseudo-puberté précoce.

- Histoire : Né à terme, 4.000 g. 52 cm. Grossesse normale, non traitée. Pas d'incident notable dans la première enfance. Position assise à 7 mois, marche à 1 an. VAV et DT-coq bien supportées. Varicelle, oreillons, rubéole, sans faits notables. Mais, à 4 ans après la rougeole : pilosité pubienne, macrogénitosmie, poussée de croissance. Hospitalisation à 4 ans et demi (Pr. BERNHEIM) (dossier égaré) : origine centrale éliminée ; seule persiste de ce séjour une UIV = AO supérieur à 11 ans ; pas d'anomalie de la position ni de la morphologie des reins.

  Par la suite, croissance rapide jusque vers 10 ans, puis très faible. BCG à 7 ans. Pilosité des membres entre 7 et 8 ans, avec mue vocale. Morphotype androïde à 9 ans. Pilosité axillaire et labiale à 10 ans. Scolarité normale pour l'âge. Tempérament anxieux, coléreux, susceptible. Fort appétit.

- Ant. familiaux : voir obs. 21. Le décès récent de la soeur cadette motive l'hospitalisation actuelle. Les parents sont assez grands (1,78 et 1,67).

- Examen : 10 ans 8 mois - 1,59 et demi (+ 4 DS, taille de plus de 14 ans) 56,500 kg (+ 1 DS/T, excédent de 8 kg). Morphotype masculin adulte. Forte musculature. Acné - Voix grave - Penis très développé et érectile (10 x 9), scrotum et mammelons pigmentés - P II - AI. Duvet labial. Début de golfes temporaux. Prostate bilobée. Testicules petits (2 cm). TA à 12/6.

- Expertise : AO de 17 à 18 ans, avec soudure de presque toutes les épiphyses. FSH < 5US. Rx du crâne et FO normaux.
  17 CS à 95,5 mg/j et KGS à 161 mg/j - 17OHCS 0,65 mg/j - Chromatographie des 17 CS : grande prédominance de la DHA (80 %) en faveur d'un déficit en 3 β ol-déshydrogénase. Test à l'eau physiologique (81 %) - Réponse glycémique normale à l'insuline.

- EN SOMME : HSC par déficit possible en 3 β ol-déshydrogénase, à forme de pseudo-puberté précoce isosexuelle chez un garçon. Evolution spontanée jusqu'à 10 ans 8 mois, sans décompensation. Pas de perte de sel évidente.

2 - SUJET PERDU DE VUE ENSUITE, non traité.

3 - ETAT A L'EPOQUE (avril 1960)

Garçon de 10 ans 8 mois, non traité, pseudo-pubère. TA 12/6.
Taille presque définitive voisine de 1,60 m (-2DS). Les parents sont assez grands.
Difficultés psychologiques.
Voir obs. 22.

Observation N° 23

Dossier : 2369 P. ' Professeur JEUNE

NOM : PER... Pascal

Date de naissance : 11.06.51

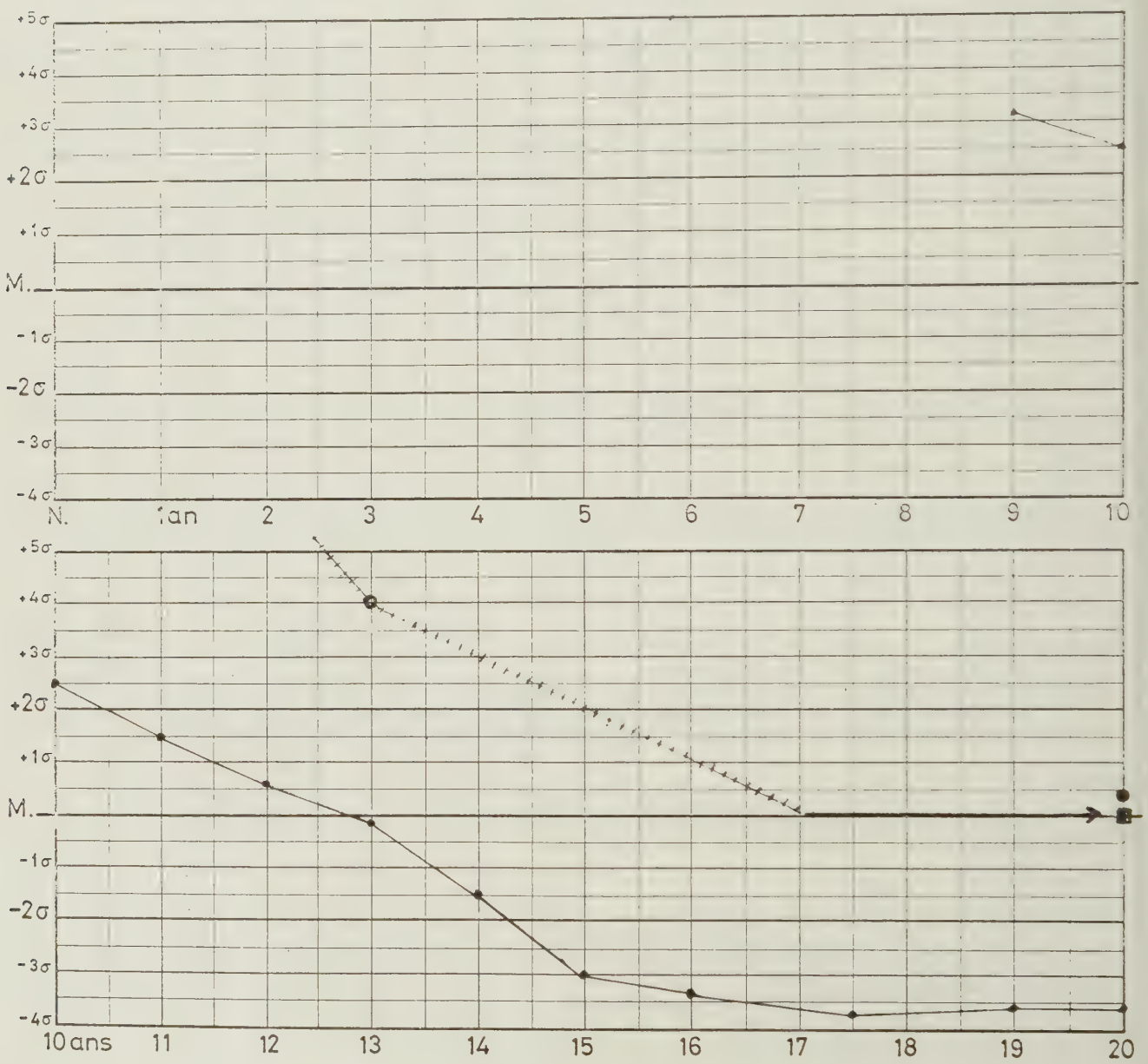
Sexe : Masculin (XX)

Date de la 1ère admission : 27.05.60

Age à l'époque : 9 ans

Recul : 11 ans

Diagnostic : HSC, perte de sel potentielle présumée, pseudo-puberté, PHF Type IV
Déficit en 21 hydroxylase.



TAILLE : MATURATION : TAILLE PÈRE : MÈRE :

exprimés en écart à la moyenne (σ) selon l'âge et le sexe génétique.

1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisation à 9 ans, pour "phénomènes pubertaires" précoces et malformation des OGE.

- Histoire : Née à terme - 3.900 g - Déclaration de sexe masculin et constatation d'une "cryptorchidie" bilatérale, avec "hypospadias" pénien. Marche à un an. VAV bien supportée. Maladies infectieuses non compliquées. A 3 ans : poussée de croissance, forte musculature, voix rauque, érections, boulimie. A 5 ans : P.I. tuberculeuse, non traitée ; pilosité pubienne. A 7 ans et demi : acné, pilosité axillaire, grande force physique. A 8 ans : traumatisme crânien, perte de connaissance de 2 mn ; EEG normal. Scolarité conforme à l'âge légal.

- Ant. familiaux : Père et mère en BS - non consanguins (1,72 - 1,62). Le "frère" aîné présentait la même malformation des OGE, la même histoire ; il est mort à 7 ans et demi d'un traumatisme crânien. Pas d'autres frère et soeur.

- A l'examen : 9 ans. Aspect d'un garçon de 13 ans. 1,47 m (+ 3,5 ou + 3,2 DS, selon le sexe). AO post-pubère de 14 ans 6 mois (+ 12 à + 14 DS). P II ou III. A.I. intersexe type IV, gonades non perçues, TA à 11/6.

- Expertise menée en 20 jours : 17 CS jusqu'à 91,5 mg/j - KGS 270 - 17 OHCS 25 et PGT 127. L'ACTH augmente encore ces chiffres. Aldostéronurie normale faible à 5 µ g/24 h. Sexe chromatinien féminin (68 % de corps de Barr).
Gynécographie : opacification vaginale, avec empreinte du col.
FO, CV, Rx du crâne : normaux FSH entre 4 et 6 US.
Comportement "n'évoquant en rien une orientation féminine" (Pr. KOHLER). En somme, pseudo-puberté précoce hétérosexuelle avec PHF type IV. Déficit en 21 hydroxylase

2 - TRAITEMENT :

Intervention immédiate (Pr. Ag. DAUDET) : OGI féminins avec ovaires scléro-atrophiques, utérus et trompes normaux. Hystérectomie sub-totale et ovariectomie bilatérale. Suites simples.
Initiation à l'Hydrocortancyl 30 mg/j, abaissé en 10 j à 15 mg/j. Les 17 CS et les KGS s'abaissent franchement en une quinzaine de jours.

a) Entre 9 et 16 ans, hydrocortancyl à doses décroissantes.

Bon état clinique. Comportement plus calme et affectueux, et au bout de 3 mois, disparition des érections ; 6 mois plus tard, réduction de 15 à 12,5 mg/j de l'hydrocortancyl pour léger syndrome cushingoïde clinique ; les 17 CS sont alors entre 2,7 et 4,3 mg/j et les KGS entre 8 et 13,5.

Vers 10 ans, on constate la soudure presque complète des épiphyses, alors que la taille n'a progressé que d'1,5 cm.
Au bout de deux ans, disparition de la pilosité axillaire et réduction des dimensions du penis (3 - 4 cm). Deux ans plus tard, à 13 ans, l'état est encore le même ; les FSH sont alors entre 40 et 70 US et à 14 ans elles sont à 160 US ; les 17 CS sont alors entre 4 et 6 mg/j et les KGS entre 9 et 11. Le traitement est ici allégé à 10 mg/j puis 7,5 et enfin 5 mg/j à 15 ans. La masculinisation étant jugée insuffisante le traitement est interrompu à 16 ans.

Le comportement psycho-intellectuel est satisfaisant : bonne adaptation à l'internat scolaire ; pratique du sport (foot-ball, natation, ski de compétition) ; études secondaires normales avec un an de retard.
Au cours de cette période : deux interventions sur l'hypospadias (Pr. DURAND), fracture spiroïde du tibia avec bonne consolidation.

b) Entre 16 et 17 ans et demi, interruption du traitement pour que s'accomplisse l'androgénisation. On constate alors progressivement la reprise pubertaire (surrénalienne). EN 18 mois, reprise des érections. Repousse de la pilosité

axillaire : les 17 CS s'élevant entre 20 et 40 mg/j et les KGS entre 130 et 260.
Mais persistance de P III, absence de barbe, légère gynécomastie et pigmentation font juger le résultat non satisfaisant.
Troisième intervention sur l'hypospadias (Pr. Ag. MOLLARD).

c) Après 17 ans et demi, traitement associant un freinateur et un androgène-retard.
Reprise avec hydrocortancyl 5 mg/j ; à 19 ans et demi on lui substitue Dectancyl 0,5 mg/j. D'autre part Lontanyl IM. 250 mg chaque mois. L'androgénisation s'accomplit, la musculature s'affirme, la barbe apparait, ainsi que l'attirance pour le sexe féminin.
Scolarité en classe terminale.
Deux autres interventions sur l'hypospadias (Pr. Ag. MOLLARD), la dernière satisfaisante.
Une prothèse intrascrotale est envisagée prochainement. Gain de 2 cm sur la taille depuis 15 ans.

3 - POINTS PARTICULIERS :

a) Diagnostic tardif à 9 ans : l'absence de manifestations de perte de sel peut en être la cause ; mais la pseudo-puberté précoce s'est manifestée dès l'âge de trois ans, et il existait un intersexe.
Pas d'accident de décompensation au cours de l'évolution.
L'AO très avancé à cette époque (14 ans 6 mois pour 9 ans) était de mauvais pronostic malgré l'avance staturale non négligeable.

b) La perte de sel n'a pas été mise en évidence. Il s'agit d'une forme rare où l'androgénisation précoce n'est pas associée à une perte de sel sévère.

c) Le PHF réalisait un type IV : déclaration de sexe masculin.
Aucun doute n'apparaissait à 9 ans sur l'identification masculine. Le choix du sexe a donc entériné la déclaration initiale et la castration a été immédiate.
Le problème réside ici plutôt dans la cure de l'hypospadias : 5 interventions ont été nécessaires, par des spécialistes expérimentés. Le résultat est finalement satisfaisant.

d) Le contrôle de la puberté et de l'androgénisation a été réalisé par différents moyens successifs. (Notons les FSH entre 4 et 6 US avant tout traitement, à 9 ans).
Freination totale de 9 à près de 10 ans, dans l'espoir d'une stabilisation de la maturation osseuse : les résultats n'ont pas répondu aux espoirs puisque la maturation est presque totale à 10 ans, le gain de taille étant minime, ceci avec 15 mg d'hydrocortancyl par jour. On note à ce moment un syndrome de Cushing. En somme, freination exercée davantage sur la taille que sur la maturation osseuse.

La réduction progressive du traitement, puis son interruption entre 16 et 17 ans et demi n'apporte pas une androgénisation satisfaisante, et ne permet qu'un gain d'un cm sur la taille.
Il semble que le résultat le meilleur soit celui obtenu avec freination moins forte (hydrocortancyl 5 mg/j, puis dectancyl 0,5 mg/j) et association d'un androgène.
On note une prise de taille d'un cm encore ici, confirmée par plusieurs mensurations.

e) Développement intellectuel normal. Pas de troubles psychiques notables.

4 - RESULTATS ACTUELS (mai 1971)

Jeune homme de 20 ans, génétiquement XX, équilibré avec Dectancyl 0,5 mg/j et Lontanyl IM 250 mg par mois. Petite taille définitive (1,51 m - 3,6 DS) les parents sont pourtant de taille normale ; morphotype masculin, avec "cryptorchidie bilatérale" pour laquelle une prothèse est envisagée. Candidat au baccalauréat. Très sportif. Identification masculine parfaite.

Observation N° 24

Dossier : C 8655 Professeur BERNHEIM

NOM : BEL... Nadine

Date de naissance : 28.06.60

Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 30.06.60

Age à l'époque : 2 jours

Recul : 6 mois (†)

Diagnostic : HSC, perte de sel, PHF (?)
Déficit en 21 hydroxylase.

Dossier égaré.

DIAGNOSTIC porté rapidement grâce à l'intersexe ; exploration et début du traitement au cours du premier séjour, jusqu'à un mois.

Nouveau séjour hospitalier entre deux et quatre mois. Implant de Doc.

Réhospitalisation à 6 mois pour "pneumopathie virale" grave compliquant une "surcharge cortisonique". Ablation de l'implant. Décès en une semaine.

Observation N° 25

Dossier : FR 344 Professeur FRANÇOIS

NOM : [illegible] Annie

Date de naissance : 29.07.60

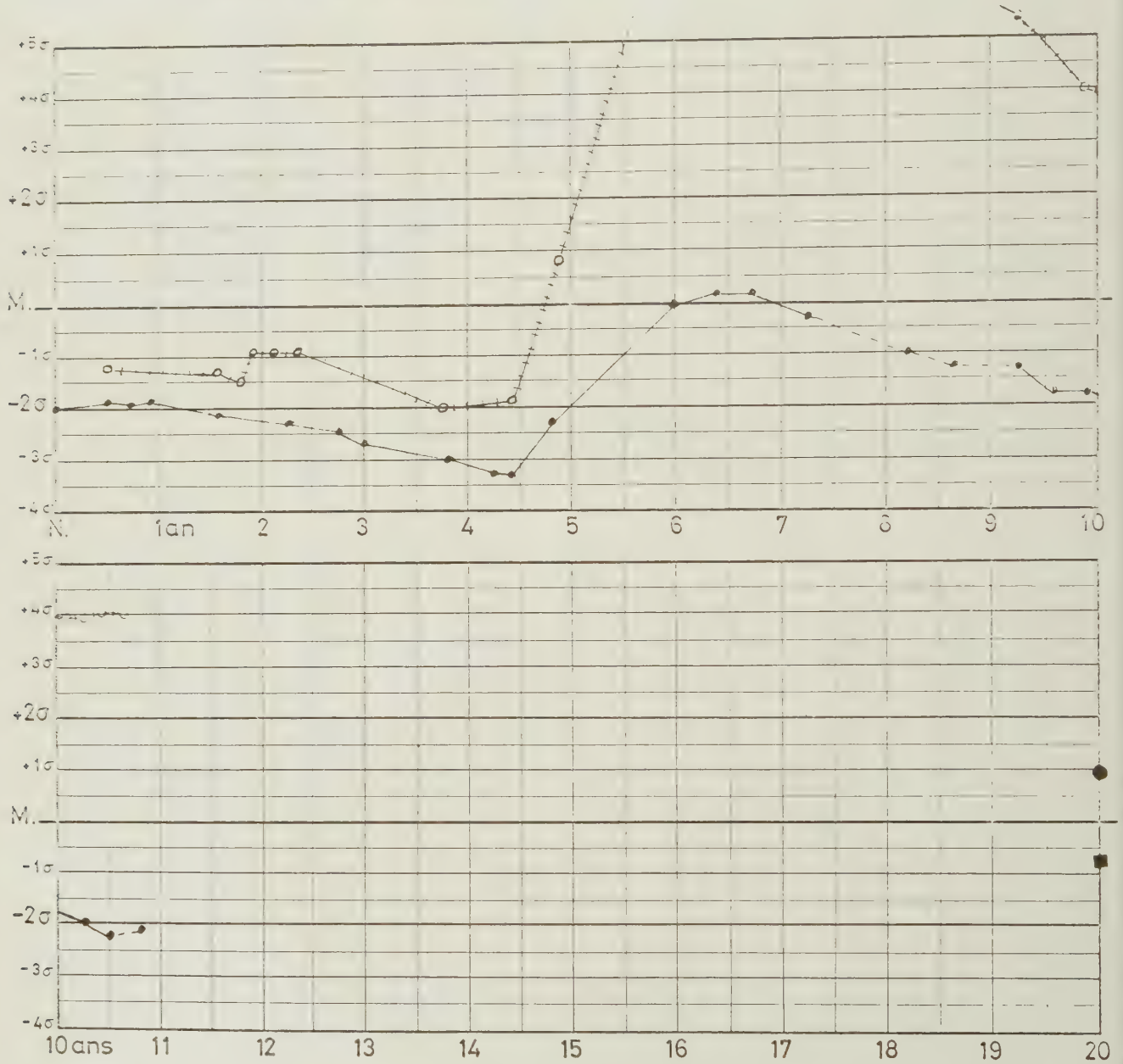
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 01.08.60

Age à l'époque : 3 jours

Recul : 10 ans 10 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel sévère prouvée, PHF type V
Déficit en 21 hydroxylase



TAILLE : o———o MATURATION : o-+-+-+-+-o

exprimés en écart à la moyenne (σ) selon l'âge et le sexe génétique.

TAILLE PÈRE : □ MÈRE : o

1 - DIAGNOSTIC : Transfert de la maternité à 3 jours pour ambigüité sexuelle et angiome.

- Histoire : née à 2500 g - Déclaration de sexe masculin et constatation d'une "cryptorchidie" bilatérale - angiome plan lombaire droit - Mutation en milieu pédiatrique (Pr. BERNHEIM).

- Ant. familiaux : Parents en BS (1,68 m - 1,65 m), non consanguins, mais originaires d'un même petit village du Piémont. Les grands-parents paternels sont cousins. Il existe des accès dépressifs chez la mère. Deux frères ainés, dont l'un débile mentaı

- Examen : 3 jours - 2300 g (-8 %) - 46,5 cm (- 2 DS) - Intersexe type V. Etat non inquiétant. TA à 6. Mais 6 jours plus tard : collapsus 2150 g (-16 %), ionogramme d'ISA. Réanimation d'urgence. Rechute.

- Expertise limitée à cette époque :

17 CS jusqu'à 3,75 mg/j et KGS jusqu'à 4,5 mg/j.
Sexe chromatinien féminin.

vers 7 ans : arrêt du traitement :

17 CS rapidement à 30 mg/j et KGS à 100 mg/j - PGD à 0,37 et PGT à 36,9 mg/j.
Ceci avec 3 g de sel par jour. Après ACTH ces chiffres ne sont pratiquement pas modifiés : 17 CS à 44 et KGS à 146 mg/j et le CSR est très bas à 6,6 mg/m2/j.

Avec 3 g de sel par jour l'ASR est normal à 100 µg/j et le Na échangeable ne peut être calculé.
Avec un régime normal l'A.S.R. reste peu modifié, à 106 µg/j et le Nae est normal-faible à 48,5 mEq/kg.
Avec le régime désodé, l'ASR s'élève très peu, à 136µg/j et le Nae est très abaissé à 42 mEq/kg (perte de 173 mEq en 4 jours). Un collapsus apparaît, obligeant à une recharge I.V. en sel.
Avec un régime normal et 6 mg de Dectancyl par jour, l'ASR reste à son taux antérieur : 120 µg/j.

A cet âge : les dermatoglyphes sont étudiés et jugés dysmorphiques. Le caryotype est normal 46, XX.

En somme : Déficit assez sévère en 21-hydroxylase et stimulation permanente de l'aldostérone qui est incapable de dépasser les taux normaux-forts.

2 - LE TRAITEMENT débute au 15e jour (sel auparavant).

Initiation avec cortisone 50 mg/j puis 30 mg/j, sel 3 à 2 g/j et Doc IM 1 à 2 mg/j.
Les 17 CS sont normalisés en une semaine, mais les KGS demandent 3 semaines pour s'abaisser à moins de 5.

a) Jusqu'à 4 ans 2 mois, traitement avec le plus souvent la triple association :

- cortisone IM espacée rapidement à 30 mg tous les trois jours, puis 25 mg tous les 2 à 3 jours, jusqu'à 2 ans et demi. Puis cortancyl 3 à 5 mg/j.

- Doc IM remplacée très tôt par des implants : 300 mg à 2 mois, 200 mg à 8 mois, 200 mg à 1 an 1 mois et sel 1 à 2 g par jour.

Interruption de la Doc jusqu'à 2 ans 5 mois, puis à nouveau Syncortyl IM 5 mg par semaine, implant de 100 mg 3 mois plus tard, puis Percortène-retard 12,5 mg/mois pendant près d'un an, le sel étant alors augmenté à 3 puis 4 g/j.

En somme, doses importantes de Cortisone et interruption des minéralocorticoïdes de 1 an et demi à 2 ans et demi.

Bon état chimique au cours des 18 premiers mois, au prix d'une absence de rattrapage de la taille. Marche à 1an 5 mois. Rares incidents infectieux O.R.L. A 1 an 10 mois, par contre, l'état est inquiétant : grande anémie, hypochrome, splénomégalie, lésions osseuses de type hyperostose corticale, défreination biologique. On élimine une hémolyse. Nécessité de transfusion. On note encore une tendance à l'H.T.A. (jusqu'à 13), un faciès cushingoïde, une otorrhée chronique, un retard mental très important (QD à 30 à 2 ans et demi).
La reprise de la Doc entraîne une amélioration. Vers 3 ans correction du PHF.
L'enfant séjourne depuis la fin de la 2ème année en pouponnière ou au Centre Hélio-Marin de Giens (Pr. GILLY). A la fin de cette période, l'état clinique et biologique est satisfaisant avec Cortancyl 4 mg/j et sel 4 g/j. Mais le retard statural et osseux est important et il persiste un retard mental (QD à 65 à 3 ans et demi - Dr. BONHOMME).

Le traitement est alors allégé.

b) De 4 ans 2 mois à 6 ans, réduction du traitement :

- Cortancyl réduit à 3 puis 2 mg/j.

- Sel réduit à 3 puis 2 g/j.

Biologiquement, la défreination est immédiate. Quelques mois plus tard, décompensation au cours d'une infection virale. Puis l'enfant est perdue de vue pendant plus d'un an.

Elle est revue à 6 ans, ayant un aspect d'H.S.C. non traité : progression de la taille (normale alors), P III, TA normale à 8,5. Maturation osseuse considérable (A.O. de 10 ans - 10 ans et demi environ + 8 DS) ; S = 0 ; A = 0. Défreination biologique franche avec 17 CS de 20 à 30 mg/j et KGS jusqu'à 76 mg/j. Il existe aussi de gros troubles caractériels.

La freination est alors renforcée, mais l'AO atteint le degré de maturation pubertaire.

c) De 6 ans jusqu'à 8 ans 3 mois la freination est forte, la perte de sel peu traitée.

- Le Cortancyl est porté à 10 mg/j, remplacé transitoirement par Dectancyl 3 mg puis 1 mg par jour pendant deux mois.

- Le sel est administré de façon inconstante (2 ou 3 g par jour, parfois 0 pendant plusieurs mois).

Période difficile : seul le Dectancyl obtient une freination biologique satisfaisante, mais il aboutit à un syndrome de Cushing. Plusieurs crises d'ISA, nécessitant l'hospitalisation. Gros troubles caractériels et tendance clastique, obligeant à placer l'enfant en internat psychiâtrique (Dr. BEAUJARD). Le QD est évalué à 64. La taille suit son couloir normal pour l'âge, mais l'AO subit la maturation pubertaire, il reste à + 8 DS à 8 ans 2 mois alors qu'aucun signe somatique pubertaire n'est noté sauf P III qui semble traduire la défreination.

Le traitement est alors modifié.

d) Depuis l'âge de 8 ans 3 mois, la perte de sel est mieux compensée :

- sel 4 g/j ; puis à 10 ans et demi Florinef 50 γ /j et sel 2 g/j.

- passage contemporain à l'Hydrocortisone 20 mg/j associé entre 9 ans et demi et 10 ans et demi à Cortancyl 1 mg/j.

L'amélioration clinique porte sur l'ensemble des troubles précédents : Les accès de décompensation se raréfient et disparaissent après l'introduction du Florinef.
On obtient une détente psychique et l'on peut conseiller la sortie de l'internat psychiâtrique ; le QD s'améliore et passe à 72 à 10 ans et demi. Dès 8 ans 10 mois on note une poussée mammaire, mais celle-ci disparait ensuite (au même moment on note que l'enfant avait réduit le sel à 2 g/j). La TA est stabilisée entre 8 et 9 1/2.

Biologiquement, la freination est meilleure malgré la réduction des glucocorticoïdes ; puis elle correspond ensuite à celle de la puberté (17 CS 3 à 6 et KGS 11 à 20). La courbe de l'AO s'infléchit sensiblement.
L'état actuel est satisfaisant sous l'angle de l'équilibre thérapeutique.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal par l'intersexe et le collapsus du 10e jour. L'évolution est relativement satisfaisante au cours des premières années avec cependant une surcharge cortisonique. Mais la réduction secondaire du traitement (celui de la perte de sel en particulier) et le fait que l'enfant est perdue de vue à cette époque, transforme l'évolution.

b) La perte de sel est sévère prouvée par l'accident néo-natal et l'exploration biologique réalisée à 7 ans.

Il semble que l'arrêt des minéralocorticoïdes entre 1 an 1/2 et 2 ans 1/2 a été mal supportée.
C'est surtout entre 4 et 8 ans que la réduction du traitement de la perte de sel a abouti à une évolution non satisfaisante : défreination biologique irréductible malgré la surcharge cortisonique, maturation osseuse et pilosité pubienne contrastant avec l'absence de signes pubertaires vrais, troubles caractériels et arriération mentale, fréquence des accidents de décompensation.

L'état est amélioré depuis la réadaptation du traitement vers 8 ans.

c) PHF Type V : correction chirurgicale à 3 ans 7 mois (Pr. Ag. DAUDET) Clitoridectomie et ouverture périnéale ; l'orifice vaginal apparaît punctiforme. Gynécographie réalisée à 10 ans : le vagin est perméable et de dimensions suffisantes.

d) La puberté est en cours, mais son évolution a été troublée par la défreination. C'est au cours de la 7ème année que la maturation osseuse atteint la zone pubertaire. Ce n'est qu'après la réadaptation du traitement de la perte de sel qu'elle se manifeste cliniquement, vers 9 ans (poussée mammaire). Néanmoins, il semble qu'actuellement elle ne soit qu'ébauchée, et malgré le bon équilibre thérapeutique, on ne note pas de progression dans ce sens depuis les deux dernières années (P II, AO, SO à 10 ans 10 mois). Ceci fait discuter une association pathologique.

) Infection O.R.L. chronique déjà notée dans la petite enfance et responsable d'une demi-surdité. Elle fait poser actuellement l'indication d'une pseudo-tympanoplastie. Il n'y a pas de relation évidente avec les accès de décompensation surrénalienne, car on n'observe pas d'otites aigües dans la petite enfance.

f) Troubles psycho-intellectuels graves. L'enfant vit en internat psychiâtrique (Dr. BEAUJARD, Dr. GRAMBERT) depuis l'âge de 7 ans. Il existe une microcéphalie (PC à - 4 DS). L'étiologie de ces troubles est discutable : prématurité ou dysmaturité probable (T = 46 cm et PC = 31 cm à la naissance). Longs séjours hospitaliers, demi-surdité, accès dépressifs chez la mère et aussi encéphalopathie chez un frère. Deux facteurs nous semblent aussi devoir être discutés : la perte de sel mal compensée car il existe des fluctuations parallèles de l'état psychique et de l'état de compensation saline ; d'autre part l'hypothèse soulevée d'un syndrome malformatif congénital, syndrome de Turner en particulier (à caryotype XX) ; les FSH < 5 US au cours de la 10ème année vont plutôt contre ce diagnostic, mais dans cette éventualité le retard de taille, le retard mental, les anomalies pubertaires ont une valeur toute relative.

4 - LES RESULTATS ACTUELS (mai 1971)

Fille de 10 ans 10 mois équilibrée avec Hydrocortisone 20 mg/j sel 2 g/j et Florinef 50 γ/j.
TA 8 à 9,5. En cours de puberté.
La petite taille et la maturation osseuse très avancée ne laissent guère espérer une taille définitive d'1,35 m.
Retard mental, troubles caractériels - vit en internat psychiâtrique avec classe de perfectionnement.
Syndrome malformatif congénital ?
Demi-surdité.

Observation N° 26

Dossier : 1227 Docteur CHARRAT

NOM : LOD... Eric

Date de la 1ère admission : 14.05.61

Date de naissance : 14.04.61

Age à l'époque : 1 mois

Sexe : Masculin (mais sexe chromatinien féminin)

Recul : 3 mois (+)

Diagnostic : HSC, perte de sel moyenne (présumée), PHF Type V
Déficit en 21 hydroxylase

1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisation à 1 mois pour vomissements et athrepsie.

- Histoire : née à terme. 3500 g. Grossesse normale. Alimentation mixte. PN non repris ; stagnation puis lente diminution du poids. Vomissements à la fin du 1er mois et aggravation : hospitalisation.

- Ant. familiaux : parents en BS, sans notion de consanguinité (1,78 m et 1,60 m). Un frère aîné décédé d'une tumeur cérébrale à 3 ans. Un autre "frère" décédé d'athrepsie à 40 jours. 2 autres frères en bonne santé.

- Examen : un mois. 3120 g. 53 cm. Déshydratation. Agitation psychomotrice. Intersexe type V, gonades non perçues. TA à 6 1/2. Ionogramme sanguin typique d'ISA (Na = 105 ; K = 5,5 ; Protéines 70 ; azotémie 0,45). Le diagnostic d'HSC est d'emblée évoqué.
D'autre part, fissure palatine et souffle systolique sans défaillance cardiaque (canal artériel probable - Dr. VERNEY).

- Expertise limitée : sexe chromatinien féminin (50 % de corps de Barr).
Rx d'estomac normales.
17 CS à 9,6 mg/j et KGS à 26,6 mg/j.
En somme HSC par déficit en 21 hydroxylase avec PHF type V.

2 - LE TRAITEMENT débute dès le lendemain, à un mois.

a) Initiation avec sel 3 à 4 g/j : cortisone IM 100,50 puis 25 mg/j et DOC 1 puis 2 mg/j.
Bon état clinique au bout de 5 jours : 3600 g (+ 15 %), TA à 7 et normalisation des KGS en une semaine.

b) L'évolution ultérieure n'est pas favorable.

- cortisone IM poursuivie à raison de 20 à 40 mg/j.
- sel 3 g/j et DOC IM 2 à 3 mg/j.

Cliniquement on note stagnation pondérale (l'enfant n'atteint jamais 4500 g), arrêt de croissance (55,5 à 3 mois et demi - 2 DS), tendance aux infections multiples, malgré une antibiothérapie sub-continue (gastro-entérites, pyodermites, otites, muguet, infection urinaire), difficultés alimentaires, fréquence des accès de diarrhée avec perte de poids, instabilité tensionnelle (6 1/2 à 10 1/2) absence d'éveil psycho-moteur.
Les diurèses varient de 200 à 400 ml/j. Le traitement est encore renforcé épisodiquement, du fait de ces multiples incidents.

A plusieurs reprises il existe une hypokaliémie (2,9 - 2 - 3,2 - 2,3) corrigée par réanimation I.V. Les 17 CS urinaires sont habituellement < 0,5 (atteignant ou dépassant exceptionnellement 0,8) et les KGS oscillent par contre entre 5 et 14.

A 3 mois et demi, le traitement est réduit : cortisone 15 à 20 mg/j, poursuite du sel et de la DOC. Mais en quelques jours l'enfant devient subfébrile, dyspnéique avec HTA à 10, cardiomégalie, et il meurt dans un tableau d'oedème pulmonaire après de grandes variations pondérales. Pas d'image parenchymateuse pulmonaire radiologique.

c) L'examen autopsique est refusé par les parents.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal tardif par la déshydratation et les vomissements.

L'évolution semble caractéristique d'une surcharge cortisonique, avec l'arrêt de développement staturo-pondéral et les besoins accrus en sel et en minéralocorticoïdes. La tendance hypokaliémique constatée à plusieurs reprises renforce cette hypothèse. L'allègement de l'apport cortisonique semble avoir augmenté la sensibilité à la Doc ; décès 15 jours plus tard d'un oedème pulmonaire.

b) la perte de sel est probablement moyenne ; décompensation en un mois alors qu'une partie de l'alimentation était du lait féminin.
Les doses importantes de sel et de Doc administrées auraient dû aboutir à une surcharge précoce. Noter l'élévation persistante des KGS.

c) Multiples infections : urinaires en particulier.

4 - EN SOMME

. HSC par déficit en 21 hydroxylase, perte de sel probablement moyenne. Surcharge cortisonique et mort à 4 mois, après réduction de la cortisone, dans un tableau de surcharge en Doc. Infections fréquentes.

. Ensemble malformatif mineur.

Observation N° 27

Dossier : FR 5771 Professeur FRANÇOIS

NOM : COU... Jean-Marc

Date de naissance : 22.04.57

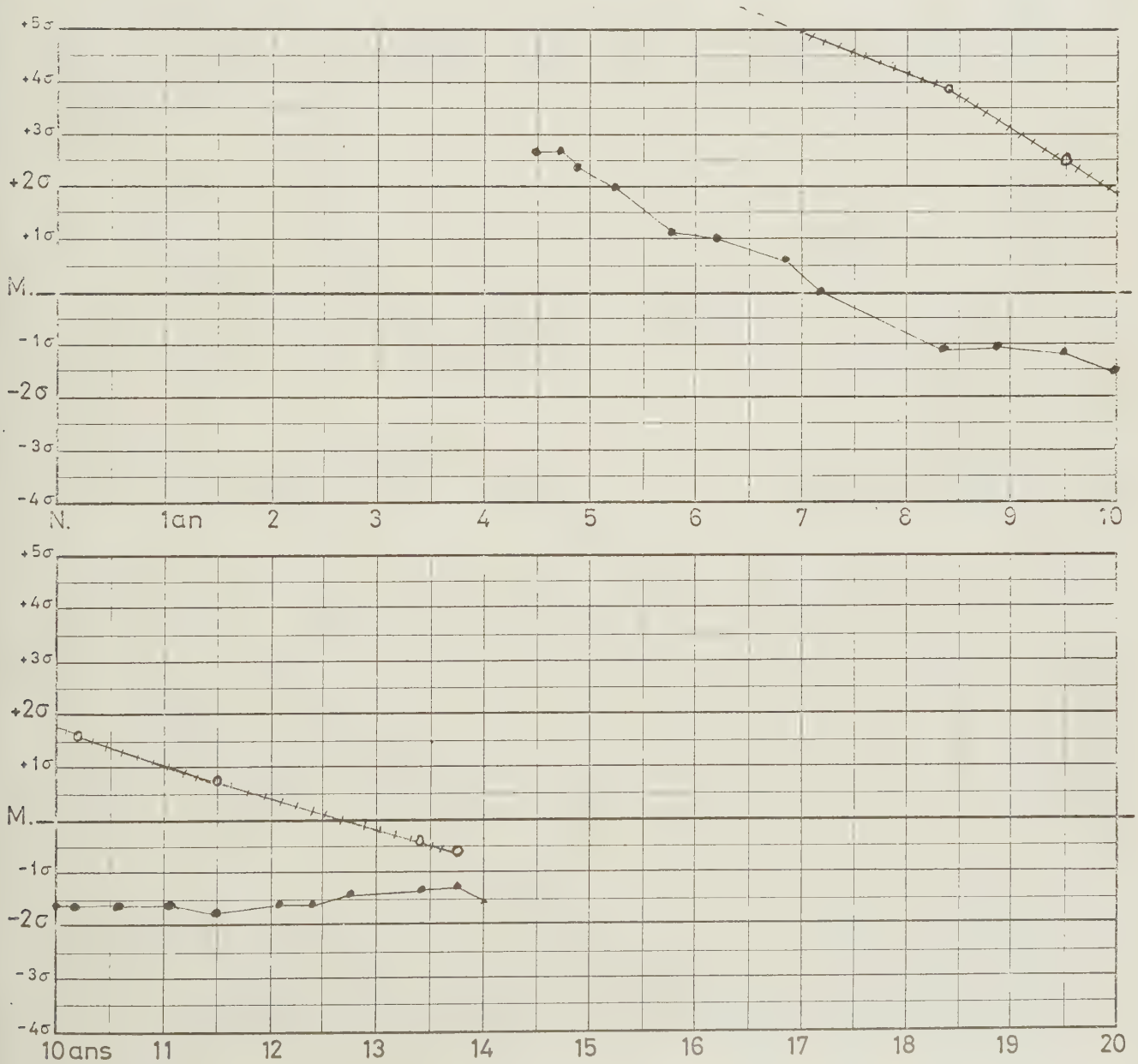
Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 16.10.61

Age à l'époque : 4 ans 6 mois

Recul : 9 ans 8 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel potentielle prouvée, Pseudo-puberté précoce
Déficit en 21 hydroxylase.



TAILLE : ●———●

MATURATION : o-+-+-+-+-o

TAILLE PÈRE : □ MÈRE : o

exprimés en écart à la moyenne (σ) selon l'âge et le sexe génétique.

1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisation à 4 ans 6 mois pour phénomènes pubertaires, sa soeur étant traitée pour HSC (obs. 7).

- Histoire : Né à terme - 4100 g - aucun incident notable dans la petite enfance. A 4 mois est pratiqué le dosage des 17 CS urinaires : ils sont normaux à 0,8 mg/j. C'est à 3 ans et demi qu'apparaissent les premiers signes d'androgénisation : Poussée de croissance, accroissement de la verge, mue de la voix. A 4 ans on note des érections. Consultation et hospitalisation à 4 ans et demi (Pr. BERNHEIM).

- Ant. familiaux : frère de Martine, Obs. 7. Les deux enfants de la fratrie sont atteints.

- Examen : 4 ans 6 mois - 1,15 1/2 (+2,7 DS). Poids normal pour la taille. Penis très développé (6x7). PO. Duvet généralisé. Pigmentation légère des téguments. Testicules infantiles. TA à 8,5. L'enfant accuse des douleurs lombaires. Entre la consultation et le séjour hospitalier il perd 1 kg (-5 %). AO très avancé, de 11 ans 3 mois (+ 10 DS environ) voisin de la maturation pubertaire.

- Expertise : Elévation des 17 CS urinaires à 19,3 mg/j et des KGS à 95 mg/j. Ionogramme sanguin normal.

A 10 ans arrêt du traitement :
17 CS à 13,4 mg/j et KGS à 85,9 mg/j ; à peine modifiés (14 et 109 respectivement) par l'ACTH.
CSR à 8,45 mg/m2/j, s'élevant à 11,7 sous ACTH.
Avec un régime normal, la Na échangeable est normale à 50 mEq/kg, l'ASR à la limite supérieure de la normale à 136 µg/j, avec une activité rénine légèrement augmentée à 11,1 ng/l/Mn.
Après 5 jours de régime sans sel : ASR très élevé à 348, de même que l'activité rénine, à 33,3.
Les ionogrammes sanguin et urinaire restent normaux.

2 - LE TRAITEMENT débute peu après l'admission, il est toujours freinateur pur. Initiation avec cortisone IM 50 mg/j pendant deux jours, puis cortancyl 20, 15 puis 10 mg/j. En trois semaines les 17 CS sont à 2 et les KGS inférieurs à 5.
Depuis lors, poursuite du cortancyl 7,5 mg/j jusqu'à 8 ans, puis 6, puis 5 mg jusqu'à 11 ans et demi. Depuis cet âge, la freination est progressivement augmentée : cortancyl 6, 7 puis 8 mg/j et enfin Dectancyl 0,5 mg/j.
La freination est remarquablement bonne jusqu'à 9 ans : 17 CS autour de 2, KGS de 3 à 8.
En 4 ans et demi la maturation osseuse ne progresse que de 3 mois, alors que la taille gagne 10 cm, restant dans les limites de la normale, à ce terme.
L'AO est alors de 11 ans et demi et de fait, on constate une moins bonne freination (17 CS 3 à 4, et KGS 10 à 23), les courbes de taille et d'AO amorcent un redressement, qui est manifeste entre 10 et 11 ans. Les testicules restent infantiles, mais il existe des érections.
A 11 ans et demi, la puberté vraie commence à se manifester et son déroulement est depuis lors bien contrôlé avec l'augmentation de la freination. Développement testiculaire progressif, premières éjaculations vers 13 ans et demi, duvet labial. Le passage à 8 mg de cortancyl puis l'introduction du dectancyl freinent cependant la maturation de façon un peu excessive.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic à 4 ans et demi favorisé par les antécédents familiaux et avant l'apparition de la pilosité pubienne.
Les 17 CS dosés à 4 mois avaient été trouvés normaux.
Au moment du diagnostic l'AO est considérablement avancé, et pourtant l'évolution ultérieure très satisfaisante permet d'attendre une taille définitive normale.

b) La perte de sel est potentielle. Elle ne s'est jamais décompensée et n'a pas mérité de traitement sauf incidents infectieux et sauf un supplément transitoire de 2 g pour un état asthénique à 13 ans.

c) Puberté en cours : les premiers signes semblent s'être manifestés à l'âge de 9 ans : légère défreination correspondant au moment où l'âge osseux atteint et dépasse 11 ans et demi. Elle est accomplie à 13 ans et demi.

d) Léger retard scolaire. Redouble la 6ème à 13 ans et demi.

4 - RESULTATS ACTUELS (juin 1971).

Garçon de 14 ans 2 mois légèrement surfreiné avec Dectancyl 0,5 mg/j, TA à 9,5. Puberté accomplie.
La taille définitive sera semble-t-il normale.
Développement psycho-intellectuel moyen-faible.
Voir Obs. 7.

Observation N° 28

Dossier : C. 10.921 Professeur BERNHEIM

NOM : CRA... Philippe

Date de naissance : 29.11.61

Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 04.01.62

Age à l'époque : 35 jours

Recul : 1 an 9 mois (†)

Diagnostic : HSC, perte de sel sévère (présumée), collapsus néo-natal
Déficit en 21 hydroxylase.

1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisation à 14 jours hors de Lyon, pour déshydratation aigüe. Transfert à Lyon à 40 jours pour confirmation de l'HSC et surveillance du traitement.

- Histoire : Né à terme. 3700 g. Grossesse normale. Nourri au lait artificiel. Vomissements et perte de poids dès la première semaine. Hospitalisation à 14 jours (Dr. MARTINON) : 3140 g (- 15 %). Teint gris. Déshydratation. Ionogramme d'ISA.

  Traitement avec sel 2 à 3 g/j et cortisone IM 25 mg/j, puis transfert à Lyon 3 semaines plus tard. Diarrhée infectieuse entre-temps.

- Ant. familiaux : Père et mère en BS, non consanguins (1,71 - 1,62). Premier né.

- Examen : 35 jours - 3000 g - 54 cm - Hypothrepsie. TA à 7. Ionogramme non corrigé (Natrémie à 128, kaliémie à 6,3, azotémie normale). OGE normaux.

- Expertise : sous simple régime hypersalé (3 g de sel) : 17 CS jusqu'à 8,75 mg/j et KGS 41,2. Chromatographie des 17 CS : déficit en 21 hydroxylase. Ce déficit semble sévère.

2 - LE TRAITEMENT est repris au bout d'une semaine.

Réinduction avec Cortisone IM 50 puis 25 mg/j, sel 3 g/j et Syncortyl IM, 2,5 mg tous les 3 jours. Reprise lente de poids et normalisation des 17 CS et KGS constatée au bout de 15 jours.

a) Jusqu'à 1 an et demi, traitement comme une forme grave :

- Cortisone IM rapidement espacée à 25 mg tous les 2 jours puis tous les 3 jours.
- Sel 2 à 3,5 g/j et Syncortyl 1 à 2 mg/j jusqu'à 3 mois : à cet âge implant de 200 mg.

Evolution simple en milieu hospitalier jusqu'à 4 mois, sans incident. A cet âge constatation d'une prise de poids rapide et d'une HTA à 13, retrouvée encore un mois plus tard, mais bien tolérée (2 mois après l'implant). Poursuite du sel. Nouvel implant à 9 mois, de 200 mg, qui est partiellement expulsé au bout de quelques jours. Evolution favorable jusqu'à 1 an et demi, mais retard progressif de la taille : -1,2 DS à 9 mois et -2 DS à 1 an 7 mois. Bonne freination biologique.

b) A partir de 1 an et demi, la Doc est utilisée sous forme retard.

- Poursuite de la Cortisone 25 mg tous les 3 jours, IM.
- Lorsqu'apparaissent les signes de la fin de l'implant, le sel est porté à 4 g et l'on pratique une injection de Percortène-retard IM 25 mg tous les mois.

Revu à un an 7 mois en bon état ; TA à 11. Mais le domicile est éloigné : l'enfant doit être hospitalisé d'urgence à 1 an 10 mois en collapsus, 15 jours après l'injection de Percortène-retard, sans signe annonciateur préalable (Dr. MARTINON). Décès 3 jours plus tard malgré une réanimation corticoïde massive.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal grâce à la perte de sel chez un garçon. Evolution simple et bien contrôlée sous l'angle de la freination, avec une probable surcharge cortisonique responsable du retard de croissance constaté à 1 an et demi (-2 DS).

b) La perte de sel semble sévère ; collapsus au 15° jour. Mais surcharge ultérieure avec un implant de 200 mg et 3 g de sel à 4 mois. Il semble pourtant qu'elle soit à l'origine de la crise d'ISA constatée à 1 an 10 mois, terminale, 4 mois après l'introduction du Percortène-retard et à distance de la dernière injection, sans phénomène annonciateur.

4 - EN SOMME : HSC par déficit sévère en 21 hydroxylase. Bonne évolution avec peut-être surdosage cortisonique, mais décès brutal par ISA à 1 an 10 mois, sans autre cause évidente que le traitement par Percortène-retard (25 mg une fois par mois), probablement insuffisant. Domicile très éloigné de Lyon.

Observation N° 29

Dossier : 5.600 Professeur JEUNE

NOM : INC... Jean-François

Date de naissance : 21.03.61

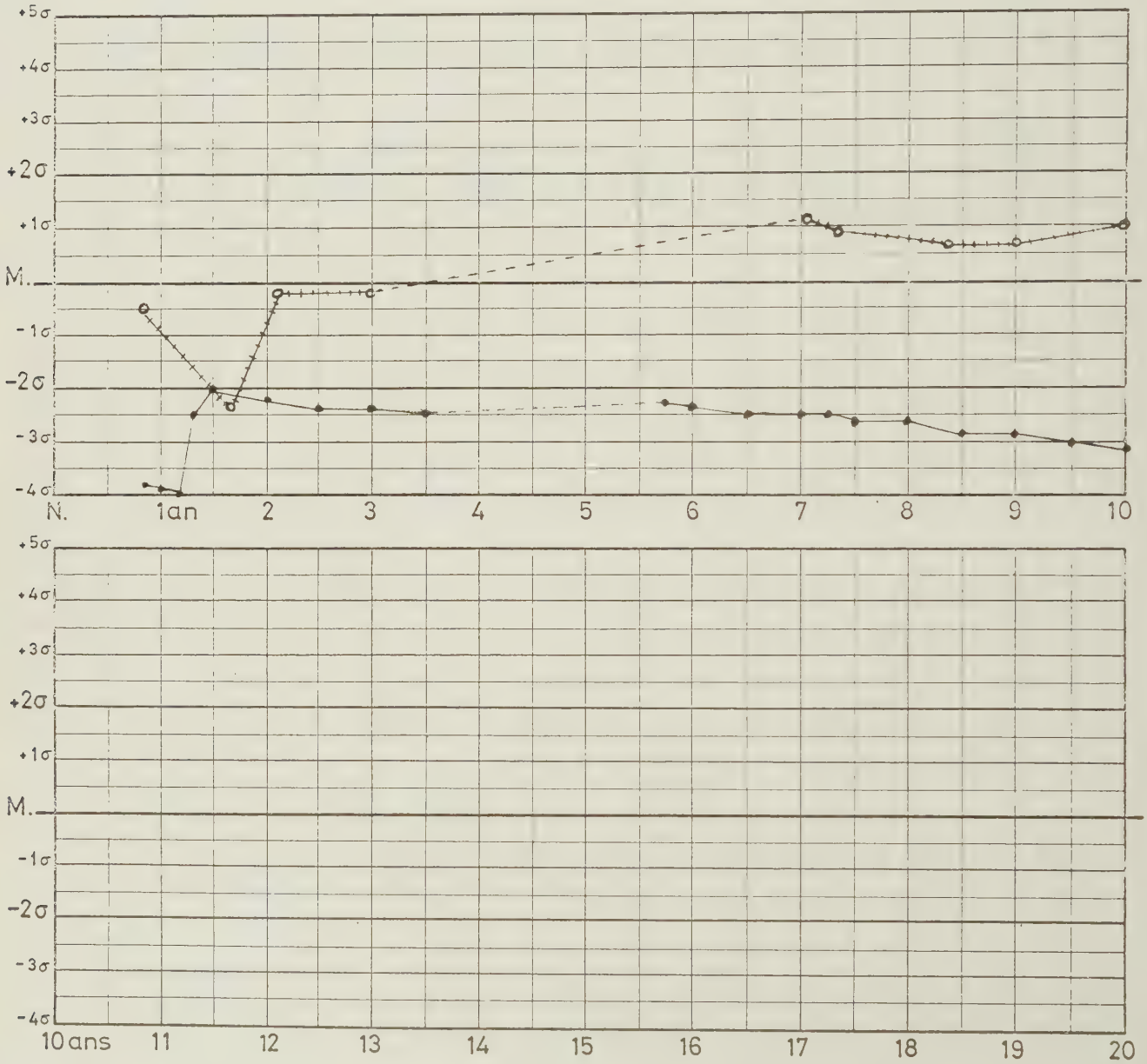
Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 10.01.62

Age à l'époque : 9 mois 1/2

Recul : 9 ans 2 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel très sévère prouvée, collapsus néo-natal
Déficit en 21 hydroxylase.



TAILLE : ●———●

MATURATION : o-+-+-+-+-o

TAILLE PÈRE : □ MÈRE : o

exprimés en écart à la moyenne (σ) selon l'âge et le sexe génétique.

1 - DIAGNOSTIC : Porté hors de Lyon à 24 jours devant une déshydratation aigüe avec antécédents familiaux d'HSC. Traitement jusqu'à 9 mois puis transfert à Lyon (Pr. BERNHEIM).

- Histoire : Né à terme. 3750 g. Grossesse normale. Nourri au sein. Vomissements et perte de poids dès les 15 premiers jours. Hospitalisation d'urgence à 24 jours : 3400 g (-12%). Pigmentation. Ionogramme d'ISA (Dr. GILBERT).

- Ant. familiaux : 3° né de parents en BS, non consanguins, mais originaires d'un même village de Sicile (1,69 - 1,51). Soeur aînée décédée à 20 jours d'une HSC vérifiée anatomiquement (PHF type IV, déclarée garçon). 2° soeur en bonne santé. Aura deux autres soeurs en bonne santé.

- Diagnostic renforcé par des 17 CS à 13,5 et 7,2 Mg/j. Le traitement est alors entrepris avec cortisone IM 20 mg/j. A 1 Mois, collapsus ; réanimation par voie IV ; puis introduction de sel 2 g/j, Doc 2,5 mg/j et réduction de l'hydrocortisone à 15 mg/j per os. A 3 mois : 4500 g, TA à 7 ; reste pigmenté ; 17 CS à 1,9 mg/j. De 3 à 7 mois, réduction puis arrêt de la Doc et augmentation de l'hydrocortisone à 30 mg/j. A 8 mois 5600 g, hypotrophie, hypotonie, pigmentation, 17 CS entre 1 et 1,3 mg/j, TA à 7. Réduction du sel à 1 g par jour. Stagnation pondérale, épisodes de collapsus. L'enfant est alors transféré à Lyon.

- A l'examen : 9 mois et demi. 5280 g et 63 cm (-4 DS environ). Pigmentation. Quelques poils pubiens. Faciès cushingoïde. TA à 8. Hypotonie. Retard de l'éveil psychique. Ostéoporose ; mais AO pratiquement normal. Kaliémie à 5,45. 17 CS à 1,57 mais KGS à 28,8 mg/j.
En somme association d'un hyperandrogénisme et d'un syndrome de Cushing.

- L'expertise ne sera faite qu'ultérieurement à 5 ans et demi sous simple régime hypersalé : 17 CS jusqu'à 20 mg/j et KGS 174. CSR abaissé à 3,54 mg/m2/j. Ces chiffres ne sont pas modifiés de façon sensible par l'ACTH. Avec 6 puis 10 g de sel supplémentaire le pool sodé est abaissé à 43 mEq/kg. L'ASR un peu abaissé à 37 µg/m2/j s'élève à 111 µg/m2/j lorsque le sel supplémentaire est réduit à 3 g/j, ce qui n'est pas bien supporté.
Donc déficit sévère en 21-hydroxylase.

2 - LE TRAITEMENT est réajusté dès l'arrivée, à 9 mois et demi.

Les 15 premiers jours sont difficiles : malgré l'association de Cortisone IM 100, 50 puis 25 mg/j, sel 6 puis 4 g/j, Doc IM 2,5 mg/j, l'état ne s'améliore pas sensiblement et au 5° jour l'enfant fait un nouveau collapsus. La diurèse est abondante (650 à 800 ml/j), non influencée par l'augmentation de la Doc à 5 mg/j, tandis que le teint devient gris, l'abdomen ballonné, la soif vive. On constate alors une alcalose hypokaliémique et l'on conclut à une tubulopathie fonctionnelle par hypokaliémie. L'adjonction de 20 puis 30 mEq/j de K dans la ration alimentaire transforme l'état de l'enfant en quelques heures. Rechute avec l'arrêt du K et insensibilité à la post-hypophyse renforcent le diagnostic. La Doc est alors ramenée à 2,5 mg/j. En quinze jours l'état clinique est amélioré mais les 17 CS et les KGS restent élevés à environ 2,2 et 25 mg/j.

En somme phase d'intoxication iatrogène, avec tubulopathie hypokaliémique secondaire, favorisée par le surdosage cortisonique antérieur.
Depuis lors, le traitement associe en permanence les 3 facteurs thérapeutiques de base et se caractérise par les exigences énormes en sel et minéralo-corticoïdes.

a) De 10 mois à 1 an 4 mois.

Cortisone IM diminuée à 12,5 mg/j puis 25 mg tous les 3 jours.

La perte de sel est corrigée avec 6 gr de sel et 2,5 mg de Doc quotidiens, jusqu'à 1 an, où

est réalisé un implant de 300 mg, le sel étant maintenu à 6 g/j. Du potassium y est associé.
On assiste alors à une prise de poids et de taille rapides et satisfaisantes.
La TA reste inférieure à 10. Les 17 CS oscillent très près de 1, les KGS entre 7 et 9 et ces chiffres sont encore abaissés après l'implant (0,2 à 0,6 et 5 à 7,5).
L'enfant est confié à une pouponnière. Mais à la fin de cette période, la stagnation pondérale s'installe et fait reprendre les injections de Doc.

b) De 1 an 4 mois à 5 ans 1/2, l'évolution est progressivement moins satisfaisante :

- La Cortisone IM est d'abord maintenue à 25 mg tous les 3 jours pendant un an encore. Puis remplacée par le Cortancyl per os ; celui-ci sera progressivement augmenté : 5 mg par jour jusqu'à 3 ans 9 mois, puis 7,5 mg/j les 6 mois suivants puis 10 mg/j jusqu'à 5 ans et demi.

- La perte de sel est corrigée avec 6 g de sel/j et seulement une injection de Doc tous les 3 jours (2,5 mg) jusqu'à 2 ans 1 mois. (Rappelons qu'un implant a été pratiqué à 1 an) ; les 6 derniers mois de ce traitement correspondent à une phase de tendance aux collapsus, de défreination biologique, de maturation osseuse rapide qui permettent d'affirmer l'insuffisance de ce traitement. A 2 ans 1 mois est pratiqué un nouvel implant de Doc, l'apport de sel restant le même. A partir de 2 ans 5 mois : après un collapsus injection de percortène-retard 25 mg toutes les 3 semaines puis tous les 10 jours. A 3 ans, à nouveau Syncortyl 2,5 mg/j : ce traitement doit être poursuivi jusqu'à 5 ans et demi car les essais de diminution ou d'espacement des injections s'accompagnent immédiatement d'une défreination biologique. Si bien qu'à 5 ans 1/2 l'enfant est réhospitalisé et expertisé. L'apport de K (10 mEq/j) est toujours maintenu.
Cliniquement, tendance aux collapsus, pigmentation, hypotonie, retard mental, retard de taille sont notés. Par contre, surmaturation osseuse (mais il n'y a pas de document à la fin de cette période).

On note encore varicelle, rougeole, furonculose. L'enfant fait des séjours prolongés au centre hélio-marin de Giens (Dr. IMBERT - Dr. GILLY). Un bilan fonctionnel rénal complet pratiqué vers 3 ans montre l'absence de troubles fonctionnels.

En somme défreination fréquente, et tendance au surdosage gluco-corticoïde, malgré la correction déjà forte de la perte de sel.

c) Après expertise biologique, depuis 5 ans 9 mois renforcement du traitement de la perte de sel.

- Introduction du Florinef à la dose importante de 250 γ/j. Le sel ne peut être diminué au-dessous de 5 g par jour. Au bout d'un an, réduction du Florinef à 150 γ/j, dose actuellement maintenue à 10 ans.

- Le Cortancyl peut alors être diminué de 10 à 5 mg/j pendant près de 4 ans, mais la défreination qui apparaît progressivement lui fait préférer à 9 ans 2 mois le Dectancyl 1,5 mg/j puis 0,75 et 0,50 mg/j. Le potassium étant arrêté.
Cliniquement, au cours de la 7° année l'état s'améliore à tous points de vue : meilleur état général, moindre pigmentation, bonne freination biologique, pas d'HTA (10). L'enfant est rendu à ses parents et suit l'école maternelle. La taille suit son couloir. L'âge osseux n'est pas analysable à ce moment.
Après réduction du Florinef sont constatées à nouveau les défreinations clinique (pigmentation) et biologique (17 CS entre 4 et 8, KGS entre 10 et 50), l'âge osseux marquant progressivement une tendance à l'emballement.
L'introduction secondaire du Dectancyl apporte une bonne freination biologique, mais ne modifie pas la tendance divergente des deux courbes.

5 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic précoce :collapsus néo-natal, antécédents familiaux. Cependant, l'évolution n'est pas très favorable. D'une part plusieurs incidents infectieux (varicelle,

rougeole, furonculose, oreillons) et cure de hernie inguinale ;
mais surtout la perte de sel est à l'origine de nombreuses difficultés.

b) La perte de sel est très sévère : révélation précoce, exigences thérapeutiques considérables, réduction du pool sodé avec 10 g de sel par jour à 5 ans et demi. L'analyse de l'observation conduit à reconnaître que deux périodes ont été favorables ; la première entre 1 an et 18 mois, la seconde entre 6 et 7 ans (la surveillance de l'âge osseux manque au cours de cette deuxième période). Chaque fois le traitement était à son sommet en ce qui concerne la perte de sel, par rapport aux périodes voisines.

On est amené à conclure qu'actuellement, à 10 ans, avec 150 γ de Florinef et 5 g de sel par jour la correction est insuffisante : nécessité de freination au Dectancyl avec retentissement sur la croissance, pigmentation persistante. La TA entre 10 et 11 ne doit pas être considérée comme le témoin d'une surcharge en sel.
Notons l'incident de néphropathie hypokaliémique survenue à 9 mois et demi après une longue période de surdosage cortisonique. L'apport de K alimentaire en supplément a transformé l'état de l'enfant. A 3 ans on a éliminé une néphropathie associée.

c) La puberté ne s'est pas manifestée. L'âge osseux est actuellement de 10 ans 9 mois pour un âge légal de 10 ans.

d) Le développement psycho-intellectuel est retardé.

Grand retard à 9 mois et demi. Position debout à 15 mois cependant, et à 1 an 5 mois on constate que l'activité est pratiquement normale.
A 3 ans 2 mois : QI à 60 (Dr. BONHOMME). Tracé EEG ralenti pour l'âge.
A 5 ans : QI à 48 (Ibid.). Amélioration de l'état vers 6 ans ; l'enfant est alors rendu à ses parents et suit l'école maternelle : QI à 78 à 6 ans 9 mois (Dr. MAER).
Mais à 9 ans 2 mois l'enfant est toujours à l'école maternelle et on envisage son placement en institut médico-pédagogique.
En somme, on doit retenir le parallèlisme entre l'importance de l'arriération et les périodes ou l'équilibre n'est pas obtenu.

4 - RESULTATS ACTUELS (mars 1971).

Garçon de 10 ans traité avec Dectancyl 0,5 mg/j, sel 5 g par jour et Florinef 150 γ /J.
La perte de sel est à peine compensée.
Nanisme (1,19 1/2 , -3DS) avec âge osseux normal fort, faisant craindre une taille définitive inférieure à 1,55 m.
Retard mental (non scolarisation).

Observation N° 30

Dossier : 1564 F Professeur LARBRE

NOM : FON... Anne-Marie

Date de naissance : 30.12.61

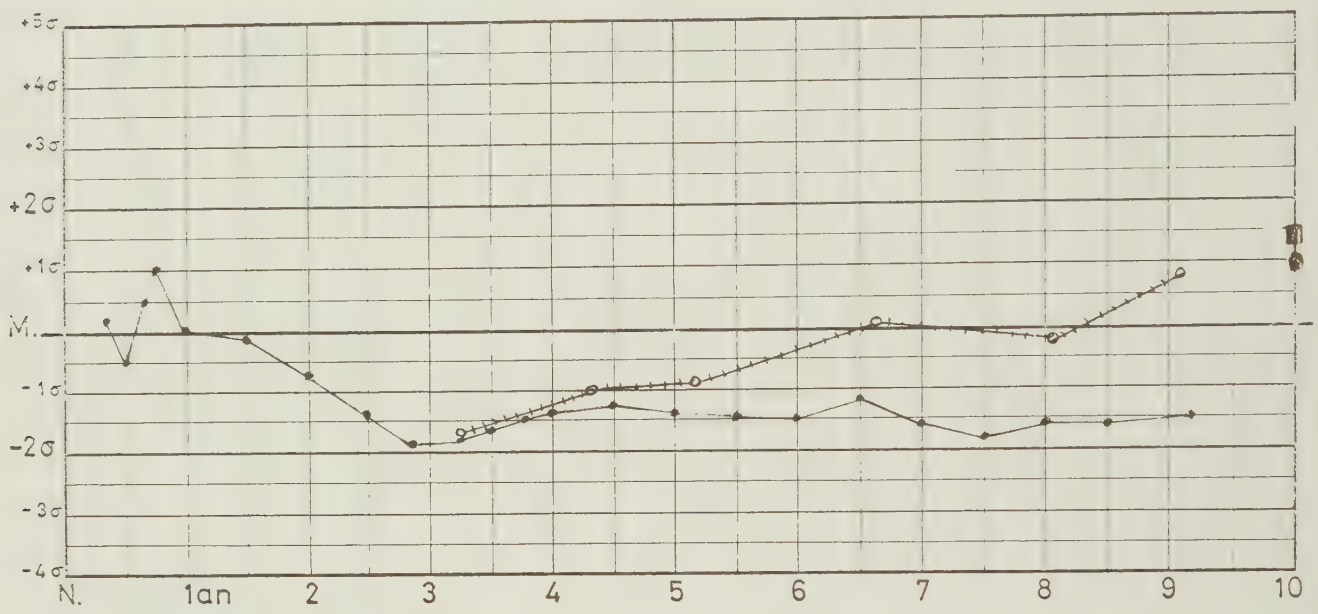
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 15.01.62

Age à l'époque : 16 jours

Recul : 9 ans 1 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel assez sévère (présumée), PHF Type III
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisation à la période néo-natale pour intersexe et tendance aux régurgitations (Pr. BERNHEIM).

- Histoire : Née à terme. 3500 g. Intersexe. Déclaration de sexe masculin ("hypospadias" vulviforme, "cryptorchidie" bilatérale). Nourrie au sein. PN repris en une semaine, puis régurgitations et poids stationnaire.

- Ant. familiaux : 1° née de parents en BS (1,80 - 1,65). Ceux-ci sont des cousins éloignés ; originaires d'un village proche de celui de la famille CRO ... (obs. 8 et 18). Aura deux soeurs dont l'une avec HSC (Obs. 54).

- Examen : 16 jours. 3520 g (id. PN). Intersexe type III. Gonades non perçues. Mammite. Pas d'altération ionique évidente.

- Expertise : menée en quelques jours : 17 CS à 1,3 et 1,55 mg/j. KGS à 8,85.
Sexe chromatinien positif.
Chromatographie des 17 CS compatible avec le déficit en 21 hydroxylase.
A 3 ans, gynécographie pré-opératoire : SUG, et vagin normal pour l'âge.

2 - LE TRAITEMENT débute à 3 semaines (perte de 100 g. Teint grisâtre). Induction avec cortisone IM 50 mg, puis 25 mg/j et sel 2 g/j. Au 5° jour, adjonction de Syncortyl 1 mg/j puis 2 mg/j. Reprise de 800 g en 3 semaines. 17 CS et KGS normalisés en une quinzaine de jours.

a) Au cours de la première année, triple association :

Cortisone IM 25 mg tous les 3 jours.
Sel jusqu'à 3 à 5 g/j et 2 implants de 200 mg de Doc, à 3 et 6 mois. A 8 mois, une HTA à 1' fait réduire le sel et ce dernier sera interrompu à 1 an (enfant joufflue. TA à 9).
Bon état d'autre part : rendue à ses parents à 4 mois. Se tient debout à 9 mois et demi.
Un seul épisode infectieux notable à 9 mois : 6° maladie, sans convulsions.

b) Au cours des deux années suivantes :
Cortisone IM 25 mg espacée tous les 4 puis tous les 5 jours, et remplacée à 1 an 5 mois par Cortancyl 3 mg/j.

Arrêt des minéralo-corticoïdes et en principe arrêt du sel mais on apprend qu'entre 2 et 3 ans l'enfant resale tous les aliments.
Cette période est marquée par d'assez fréquents épisodes infectieux ORL (injections de cortisone et de Doc à la demande) et par une surveillance plus épisodique. 17 CS habituellement inférieurs à 1 et KGS à 3.
Finalement, à 3 ans et 3 mois, l'enfant présente un faciès cushingoïde, un hirsutisme généralisé, une taille et un âge osseux en retard (voisins de -2 DS). Le traitement est alors modifié. TA à 9 - 9,5. Il y a eu surcharge cortisonique.

c) Pendant plus de 5 ans jusqu'à 8 ans 7 mois, association d'un glucocorticoïde et de sel.
Passage à l'hydrocortisone per os 10 mg/j pendant un an, puis Cortancyl 2 mg/j jusqu'à 5 ans ; augmentation alors à 3 mg/j.
Le sel est donné régulièrement à raison de 2 g/j jusqu'à 5 ans environ puis laissé à volonté : vers 5 ans, l'enfant n'en prend plus qu'au cours des épisodes fébriles où elle resale abondamment. On conseille 2 g par jour, puis à 6 ans 1 g/j puis on laisse à volonté.
Période marquée par la plastie des OGE à 3 ans 3 mois, par de nombreux épisodes infectieux ORL dont l'un, à 5 ans 1 mois, avec bronchite et ISA (quelques semaines après l'arrêt spontané du sel) ; enfin par une ablation des amygdales et végétations à 5 ans 9 mois.

Au début : diminution de l'hirsutisme et lente défreination contrôlée, avec élévation des 17 CS et du KGS (jusqu'à 3,4 et 23,2 vers 4 ans 10 mois), de la taille et de l'AO. A 5 ans l'état est assez satisfaisant.
Les 2 années suivantes, l'état est jugé cliniquement très bon ; les 17 CS sont régulièrement entre 0,6 et 1,4 et les KGS entre 3 et 5,5 ; mais la diminution du sel correspond à une avance progressive de l'AO sur l'AS, avance modeste mais réelle. Au cours de la 8° année, diminution passagère du Cortancyl à 2 mg, du fait du retard de la taille. La défreination constatée fait augmenter à nouveau le Cortancyl puis :

d) à 8 ans 7 mois, on réintroduit le Florinef.

Cortancyl 3 mg/j.
Sel à volonté, Florinef 25 γ /j.

Il ne semble pas y avoir d'influence évidente de cette modification : les 17 CS restent sensiblement les mêmes (1,5 à 2,5) de même que les KGS (10 à 11) par rapport aux mois antérieurs. On assiste à une maturation osseuse avec légère poussée de croissance, phénomènes compatibles avec ceux de la pré-puberté. L'AO est de 9 ans 6 mois à 9 ans 2 mois. La TA par contre passe de 8,5 - 9,5 à 10 - 10,5.
On constate à nouveau quelques épisodes infectieux ORL.

[illegible] - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal du fait de l'intersexe. Pas d'accident néo-natal grave à 3 semaines au début du traitement. Surcharge cortisonique entre 1 et 3 ans, avec 5 mg d'hydrocortancyl. Evolution dans l'ensemble assez bien contrôlée depuis, mais légère défreination actuelle avec 3 mg de Cortancyl.

b) La perte de sel est moyenne : simple stagnation pondérale initiale malgré le lait féminin, surcharge en sel à 8 mois après 2 implants de 200 mg et 5 g de sel/j et par la suite besoins modérés.

Mais la supplémentation laissée trop tôt "à volonté" est probablement à l'origine de la moins bonne évolution constatée entre 5 et 7 ans, où AO et AS s'éloignent l'un de l'autre. (Noter l'ISA à 5 ans 1 mois, quelques semaines après l'arrêt du sel). Les choses semblent se stabiliser ensuite. L'introduction du Florinef 25 γ à 8 ans 7 mois ne semble pas avoir d'effet favorable et fait peut-être apparaître une légère HTA.

c) Il semble que l'on atteigne la phase pré-pubertaire de croissance et de maturation osseuse, avec augmentation des 17 CS et des KGS. L'âge encore jeune inciterait à renforcer la freination.

d) Le PHF réalisait un type III : Gynécographie confirmative. Intervention à 3 ans 3 mois : clitoridectomie et plastie du SUG. Résultat jugé peu satisfaisant et une intervention sur le vestibule est prévue à l'âge post-pubertaire.

e) Bon développement psycho-intellectuel. Ecole maternelle à 3 ans et demi. Cours préparatoire à 6 ans, cours élémentaire à 7 ans (1 an d'avance). Pas de problèmes psychologiques. Toujours élevée dans sa famille.

[illegible] - RESULTATS ACTUELS (février 1971);

Fille de 9 ans 2 mois, traitée avec Cortancyl 3 mg/j, sel à volonté et Florinef 25 γ/J.
TA à 10. Légère défreination.
Ecart de 2 DS entre AO et AS. Les parents sont pourtant plutôt grands. Phase pré-pubertaire ?
Plastie des OGE à compléter. Très bon développement intellectuel.
Voir obs. 54.

Observation N° 31

Dossier : FR 883 Professeur FRANÇOIS

NOM : BRU... Christiane

Date de naissance : 30.05.62

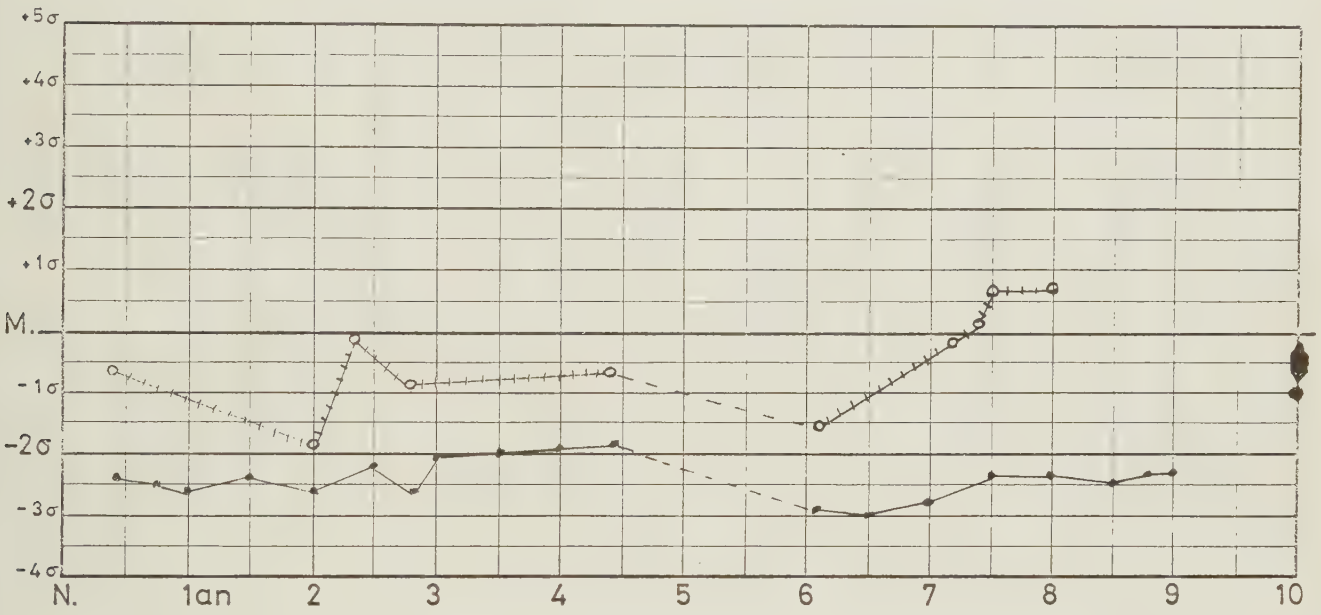
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 21.06.62

Age à l'époque : 3 semaines

Recul : 8 ans 11 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel assez sévère prouvée, PHF Type IV
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisée à 3 semaines, pour déshydratation aigüe et malformation des OGE.

- Histoire : Née à terme. 3450 g. Déclaration de sexe masculin ("cryptorchidie" bilatérale, "hypospadias" pénien). Poids de la naissance non repris et vomissements au cours de la 2° semaine. Transfert à 3 semaines de la maternité au service de pédiâtrie de Lyon (Pr. BERNHEIM) pour probable HSC.

- Ant. familiaux : Père et mère en BS, non consanguins (1,68 à 1,70 - 1,54), un frère aîné en BS. Parents séparés ultérieurement.

- Examen : 3 semaines - 2880 g (- 16,5 %). Déshydratation et teint gris. Intersexe type IV.

- Expertise : 17 CS à 5,2 mg dans les urines de 14 h. CSR subnormal à 11,3 mg/m2/j. (sous perfusion de sel) Sexe chromatinien féminin.
Exploration de la perte de sel vers 4 ans et demi : arrêt du traitement et régime normal ; perte de 2,200 g (- 15 %) en 5 jours. Avec 5 g de sel reprise de 600 g, Na échangeable

normal à 52 mEq/kg, ASR à 80 µg/m2. Avec régime désodé perte de 500 g pool sodé diminué globalement de 8 % et ASR élevé à 173 µg/m2 ; les 17 CS sont alors à 5,9 et les KGS à 34,8. Donc déficit assez sévère en 21 hydroxylase.

2 - LE TRAITEMENT débute à 25 jours (sel entre-temps).

Initiation avec Cortisone IM 75 mg/j abaissée en quelques jours à 25 mg/j. Sel 4 g/j ; puis Syncortyl 2 mg/j ; reprise du poids de naissance et normalisation des 17 CS en une quinzaine de jours.

Période troublée par des accès fébriles et un collapsus, en relation avec une probable infection urinaire (nombreux leucocytes dans le culot de centrifugation). L'état civil est rapidement rectifié.

a) Jusqu'à 2 ans 10 mois l'équilibre est difficilement maintenu avec Cortisone, sel et Doc.

La Cortisone est espacée assez rapidement à 25 mg tous les 3 j jusqu'à 1 an 5 mois, puis alternativement tous les 3 ou 4 jours jusqu'à 2 ans 2 mois. Elle est ensuite remplacée par l'hydrocortancyl 3 mg/j puis 2 mg/j.

La perte de sel est corrigée avec sel 4 à 5 g jusqu'à 1 an 3 mois et demi, puis 3 à 4 g. Les 2 mg de Syncortyl quotidiens sont interrompus à 2 mois et demi et remplacés par des implants : 300 mg à 2 mois et demi, 100 mg à 4 mois, 300 mg à 10 mois, 100 mg à 1 an 5 mois à 2 ans et à 2 ans 4 mois 1/2. Entre-temps et à la fin de cette période : nécessité de syncortyl IM en supplément (moins bonne correction au début de la 3° année).

Cette période est troublée par d'assez nombreux incidents : 2 infections des voies aériennes avec pneumopathie, 3 gastro-entérites fébriles, nécessitant chaque fois l'hospitalisation et l'augmentation du traitement. Plastie des OGE à 2 ans 4 mois.

On constate habituellement : hypotonie, retard de l'éveil psychique, retard de la croissance, l'âge osseux marquant un échappement au début de la 3° année. Les 17 CS restent habituellement inférieurs à 1.
L'enfant ne quitte pas le milieu hospitalier ou la pouponnière. Supplément de potassium associé vers 1 an. A 2 ans 10 mois, le traitement est modifié.

b) De 2 ans 10 mois à 4 ans 5 mois, la Doc est remplacée par le Florinef.

Florinef 50 γ/j (transitoirement porté à 100 γ/j, mais HTA à 12). Le sel supplémentaire peut être réduit à 1 g ou supprimé.

Réduction de l'hydrocortancyl à 1 mg/j jusqu'à 4 ans, puis il est porté à 2,5 mg/j.

Cette période est marquée par une évolution simple : taille, poids, âge osseux suivent leur couloir. TA 8,5 à 10,5. Long séjour au centre hélio-marin de GIENS (Pr. Ag. GILLY) où l'on enregistre varicelle et hépatite infectieuse, bien tolérées ; 17 CS voisins de 1 mg/j.

Le développement psycho-intellectuel s'améliore, le QI est chiffré à 94 (Dr. BONHOMME).

c) A 4 ans 6 mois, après expertise de la perte de sel, le traitement est modifié :

Arrêt des minéralocorticoïdes. Sel supplémentaire 3 g par jour.

Hydrocortancyl 5 mg/j.
Mais l'enfant, rendue alors à sa famille, quitte la région lyonnaise et sera perdue de vue pendant plus d'un an et demi. Elle subit une 2° intervention sur les OGE (Pr. PELLERIN, Paris).
Elle est revue à 6 ans 1 mois, traitée avec hydrocortancyl 7,5 mg/j et sel 4 g/j. Si la perte de sel semble avoir été compensée, le traitement glucocorticoïde a par contre, été excessif entre-temps : perte d'1 DS sur le poids et la taille.

d) De 6 ans 1 mois à 7 ans et demi, diminution du traitement :

Sel réduit à 2 g/j.

Hydrocortancyl réduit progressivement à 2 mg/j, puis remplacé par hydrocortisone 10 mg/j.

On constate alors une légère reprise du retard de taille, mais surtout l'emballement rapide de l'AO. Au bout de quelques mois les 17 CS s'élèvent entre 5 et 10 mg/j et les KGS entre 20 et 30.

Au cours de cette période, il convient de noter la détérioration du milieu familial. L'enfant est à nouveau placée en collectivité.

e) Depuis 7 ans et demi, réintroduction d'un minéralocorticoïde.

Florinef 25 puis 50 γ/j sel maintenu à 2 g.

Hydrocortisone augmentée à 15 puis 20 mg/j, puis ramenée à 12,5 mg.

Au cours de cette période on peut noter la stabilisation de l'écart entre les deux courbes de taille et d'AO ; l'écart reste de 3 DS à 8 ans. Biologiquement, les 17 CS se stabilisant progressivement entre 1,5 et 3 et les KGS entre 5 et 10.

3 - POINTS PARTICULIERS.

a) Diagnostic néo-natal du fait de la perte de sel et de l'intersexe.

Les trois premières années sont assez difficiles, en particulier du fait d'incidents infectieux et digestifs. (Mais l'évolution passe ensuite par une phase satisfaisante et se détériore secondairement). Il y a eu probablement surcharge cortisonique au cours des 2 premières années et au cours de la 6° année.

b) La perte de sel est assez sévère : collapsus néo-natal et besoins assez considérables en sel par la suite. L'expertise réalisée à 4 ans et demi montre que la fuite sodée existe malgré l'augmentation relative de l'ASR.
C'est à 6 ans, lorsque le sel est réduit de 4 à 2 g que l'on peut situer le début de la phase de non compensation, et jusqu'à 7 ans et demi où est repris le Florinef.

Les glucocorticoïdes ont aussi été modifiés aux mêmes moments. On note l'absence d'accident d'ISA au cours de l'évolution. Besoins encore importants à 9 ans.

c) Le PHF réalisait un type IV, à l'origine d'une déclaration de sexe masculin.
Rétablissement rapide dans le sexe génétique.
Intervention plastique à 2 ans 4 mois, précoce. Reprise chirurgicale au cours de la 6° année, à Paris. Il n'est pas noté de difficultés psychologiques à cet égard.

d) Infection urinaire néo-natale probable (fièvre, collapsus sous traitement, examen du culot urinaire) sans récidive ultérieure.

e) Difficultés psycho-intellectuelles : Retard psycho-moteur dans la 1ère enfance : position assise après 1 an ; à 1 an 3 mois l'âge mental est de 1 an (QI : 80). Retard mental encore noté à 3 ans. Mais à 4 ans, le QI est de 94, en corrélation avec le meilleur équilibre du traitement.
Ultérieurement, il y a intervention de facteurs familiaux (séparation des parents).
Il faut noter que l'enfant a passé plus des 3/4 de son temps en collectivité.

4 - RESULTATS ACTUELS (mai 1971)

Fille de 9 ans équilibrée avec hydrocortisone 12,5 mg/j, sel 2 g par jour et Florinef 50 γ/j. TA 8 à 8,5. Phénotype féminin. Taille assez faible (1,18 ou - 2,3 DS) et maturation osseuse légèrement avancée, qui doit faire réserver actuellement le pronostic de taille définitive. Les parents ne sont pas particulièrement petits.
Difficultés familiales.

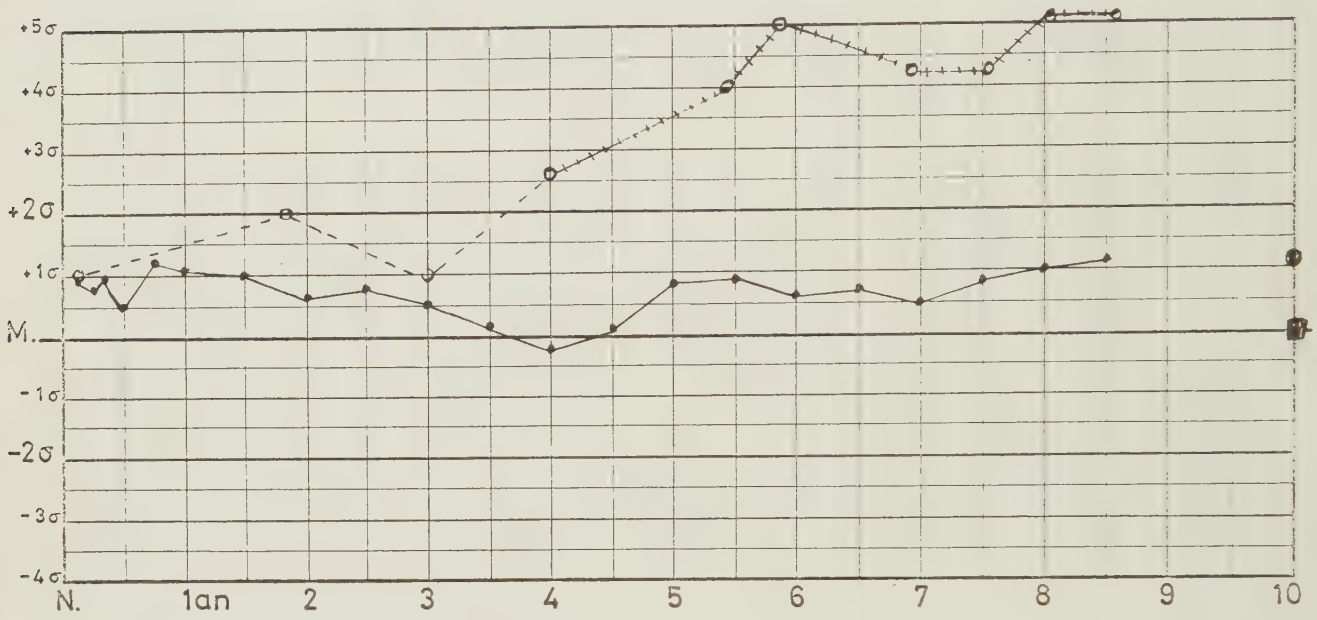
Observation N° 32

Dossier : M 1.126 Professeur MONNET
8447 Professeur JEUNE

NOM : TIS... Evelyne
Date de naissance : 02.09.62
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 25.10.62
Age à l'époque : 1 mois 3 semaines
Recul : 8 ans 3 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel assez sévère (présumée), PHF Type IV
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Porté hors de Lyon devant un état d'athrepsie néo-natale et un intersexe. Transfert après trois semaines de traitement

- Histoire : Née à terme - 4300 g - Grossesse normale. Déclaration de sexe masculin ("cryptorchidie" - "hypospadias" pénien). A 12 jours, poids de naissance non repris : 3900 g (- 9 %), agitation, pâleur. Puis lente reprise. A 1 mois, vomissements et perte de poids : 3.900 g. Consultation auprès d'un pédiâtre (Dr. FLATTOT). Hospitalisation d'urgence.

- Ant. familiaux : Père et mère en bonne santé, non consanguins (1,72 - 1,70). Une soeur aînée en bonne santé. Aura une autre soeur en bonne santé.

- Examen : 35 jours. Athrepsie et intersexe type IV. Perte de sel mise en évidence par les ionogrammes.

- Expertise : 17 CS à 2,1 mg/j ; KGS à 33,9.

Sexe chromatinien douteux (10 % de corps de Barr). Drumsticks : 16,8 %. Pas d'infection urinaire.

- Le traitement : est entrepris dès le lendemain de l'admission : Cortisone IM : 50 mg/j, ramenée en quelques jours à 20 mg/j ; et sel. L'état s'améliore, puis la constatation d'une nouvelle perte de poids fait transférer l'enfant à Lyon, 3 semaines plus tard.

- A l'entrée à Lyon : 1 mois 23 jours. 4100 g. Athrepsie. TA : 6,5. Légère avance de la taille (+ 1 DS) et de l'AO (2 à 3 mois). 17 CS à 0,5 et KGS à 10 mg/j avec ce traitement.

  Expertise limitée : sexe chromatinien positif. Rectification de l'état civil. A 3 mois, génitographie : cavité vaginale non imprégnée.

2 - LE TRAITEMENT est réajusté rapidement : avec l'adjonction d'un minéralocorticoïde.

a) Jusqu'à 2 ans et demi environ, il comporte la triple association :

- Cortisone IM, très vite espacée à 25 mg tous les 3 jours, ceci jusqu'à 2 ans 1 mois, puis relais au Cortancyl 3 mg/j.
- Sel 3 g/j jusqu'à 3 mois, puis 4 g/j ensuite, régulièrement.
  A 7 mois, adjonction de potassium (hypotonie). Le Syncortyl IM, 2 mg/j est remplacé par des implants de 200 mg : à 2 mois et demi, 1 an 2 mois, 1 an 3 mois ("échec" du précédent) et 2 ans 1 mois.

  Amélioration rapide avec prise de 1.200 g au cours du premier mois de ce traitement. Période troublée par quelques épisodes infectieux ORL, bien tolérés avec augmentation passagère de la Cortisone ; mais l'un d'eux s'accompagne d'une crise convulsive hyperthermique, vers 2 ans : pas d'altération notable du ionogramme sanguin, discret ralentissement à l'EEG 3 jours plus tard, pas d'infection urinaire. Première intervention plastique à 2 ans 1 mois.

  Dans l'ensemble l'état est jugé satisfaisant. Rendue à sa famille à 3 mois; développement normal : marche et commence à parler à 1 an 3 mois. Les 17 CS sont habituellement inférieurs à 1 et les KGS entre 3 et 6 mg/j, mais parfois plus. La taille suit son couloir ; l'AO est peut être plus rapide (3 ans ou plus à 1 an 10 mois d'âge légal, environ + 2 DS).

b) De 2 ans et demi à 6 ans, le traitement de la perte de sel est allégé.

- Sel réduit progressivement à 1 g par jour en raison d'une bouffissure du visage. Cette dose est maintenue de 3 ans à 5 ans et demi, puis portée à 3 g par jour. Les implants de Doc ne sont pas renouvelés ; de temps à autre, rarement, Syncortyl IM "à la demande".
- Progressivement, augmentation des glucocorticoïdes :

  Cortancyl 3 mg/j, maintenus pendant 2 ans, puis portés à 3 - 4 mg/j en alternance. Mais la défreination lui fait préférer le Dectancyl porté progressivement à 1 mg/j et maintenu ainsi pendant 6 mois. Essai à nouveau du Cortancyl 6 mg/j pendant 3 mois : échec. Reprise du Dectancyl porté de 1 à 2 mg/j pendant quelques semaines encore.

Période difficile, avec trois ordres de manifestations parasites : angines très fréquentes ; pertes de connaissance répétées, faisant prescrire des anticomitiaux malgré l'absence de signes électriques typiques ; enfin énurésie permanente, faisant découvrir à 5 ans 8 mois une infection urinaire, traitée puis guérie, qui récidivera.

Période difficile aussi sous l'angle de la surveillance clinique et biologique. Etat jugé habituellement non satisfaisant avec fréquence des épisodes de pâleur, de cernes occulaires, d'anorexie, de douleurs abdominales, de perte de poids, alors que dans l'ensemble il existe un surplus pondéral de + 1 DS/T. A 4 ans 9 mois, varicelle assez mal supportée. Ceci malgré les injections épisodiques de Syncortyl. Les 17 CS sont toujours supérieurs à 3

et parfois à 10, les KGS habituellement entre 30 et 50, parfois supérieurs à 100. A 5 ans : épreuve de freination au Dectancyl 3 mg/j pendant une semaine, positive (17 CS à 2 - KGS à 4,8). A 5 ans et demi on note un duvet pubien. Parallèlement l'âge statural suit - bon an, mal an - son couloir, tandis que l'AO s'emballe : 4 ans à 3 ans d'âge légal, 6 ans à 4 ans (+ 2,5 DS) et près de 9 ans à 5 ans 8 mois (+ 4,5 à 5 DS): Preuves d'une spoliation chronique de sel. La TA est toujours restée entre 8 1/2 et 10 1/2.

c) Depuis 6 ans, le traitement de la perte de sel est renforcé.

- Augmentation du sel à 5 g/j puis quelques mois plus tard (6 ans 8 mois) adjonction de Florinef 50, puis 75 puis 100 γ /j et sel ramené à 4 g/j.

- Les glucocorticoïdes peuvent être diminués : Dectancyl 1,5 mg/j au lieu de 2, avec cependant amélioration de la freination : 17 CS entre 2 et 5 et KGS habituellement entre 10 et 30 mg/j. En 1 an 3 mois, l'AO ne vieillit que de 9 mois, la taille suit son couloir. A partir de 7 ans et demi environ (l'AO étant de 10 ans) se manifestent les premiers signes pubertaires : pilosité pubienne puis axillaire, poussée des seins, nouvelle poussée de croissance, de poids, de maturation osseuse. La freination est augmentée à nouveau avec 2 mg de Dectancyl puis Cortisone IM 50 mg/j.

3 - POINTS PARTICULIERS :

a) Diagnostic à 35 jours : athrepsie et intersexe. Il semble que la première enfance ait été assez simplement traversée et c'est ultérieurement que se sont produites les difficultés évolutives.
Malgré les multiples incidents infectieux ORL relevés entre 3 et 6 ans on note l'absence de signes de surcharge cortisonique.

b) La perte de sel n'a pas été expertisée. Le début relativement précoce des troubles et les besoins assez importants de la première enfance sont des arguments pour affirmer qu'elle est assez sévère. La réduction de l'apport sodé et l'interruption des minéralocorticoïdes à 2 ans 1/2 environ s'est accompagnée de façon indubitable d'une spoliation chronique mal compensée. L'amélioration à 6 ans, avec l'augmentation du sel puis la réintroduction d'un minéralocorticoïde est indiscutable. Noter l'absence d'ISA.

c) La puberté a débuté de ce fait, semble-t-il, au cours de la 8ème année, pour un AO de 10 ans environ. Elle est actuellement en cours de déroulement, sans menstruation encore. L'enfant à 8 ans 1/2 ; la freination a été augmentée.

d) Le PHF réalisait un type IV : déclaration de sexe masculin, redressée ensuite. Notons le sexe chromatinien douteux (10 %) à 1 mois. Première intervention à 2 ans 1 mois : clitoridectomie et ouverture du canal uréthral avec découverte du vagin et ouverture du SUG à la peau. La génitographie n'avait pas été concluante à 3 mois. Réintervention à 4 ans : reprise de la plastie clitoridienne et essai de plastie périnéale, mais le vestibule reste très profond et le résultat n'est pas jugé satisfaisant.

e) Infections urinaires post-opératoires entre 5 et 7 ans à 3 reprises, peut-être favorisées par la brièveté de l'urèthre. D'autre part, énurésie permanente.

f) Difficultés liées à une comitialité associée : EEG normal à 2 mois. Développement psychomoteur satisfaisant à 1 an 3 mois. Crise convulsive au cours d'une pharyngite à 2 ans 1 mois (à distance des implants précédents, mais sans troubles ioniques notables) : ralentissement discret à l'EEG 3 jours plus tard. Développement psychomoteur normal à 3 ans et demi, mais depuis l'âge de 3 ans, l'enfant a des pertes de connaissance. EEG

normal alors. Traitement par Epiclase, puis barbituriques. Mais malaises persistants à 6 ans. EEG alors hypersynchrome. QI à 114 au BSZ (Dr. MAER) ; assez bon contact, mais anxiété et onychophagie. Bonne scolarité en cours préparatoire. Crise convulsive généralisée vers 7 ans qui fait renforcer le traitement anti-comitial.
En somme, comitialité installée dans la seconde enfance, sans altération du développement intellectuel.

4 - RESULTATS ACTUELS (février 1971).

Fille de 8 ans et demi traitée avec Cortisone IM 50 mg/j, sel 4 g, Florinef 100 γ . TA à 9,5 - 10. Plastie à compléter sur les OGE.
En cours de puberté.
Taille légèrement supérieure à la normale, mais l'AO très maturé ne peut faire espérer une taille définitive de 1,50 m. La mère est plutôt grande.
Comitialité. Thorax en carène unilatéral. Enurésie.

Observation N° 33

Dossier : M 307 Professeur MONNET

NOM : PAC... Pierre

Date de naissance : 28.05.62

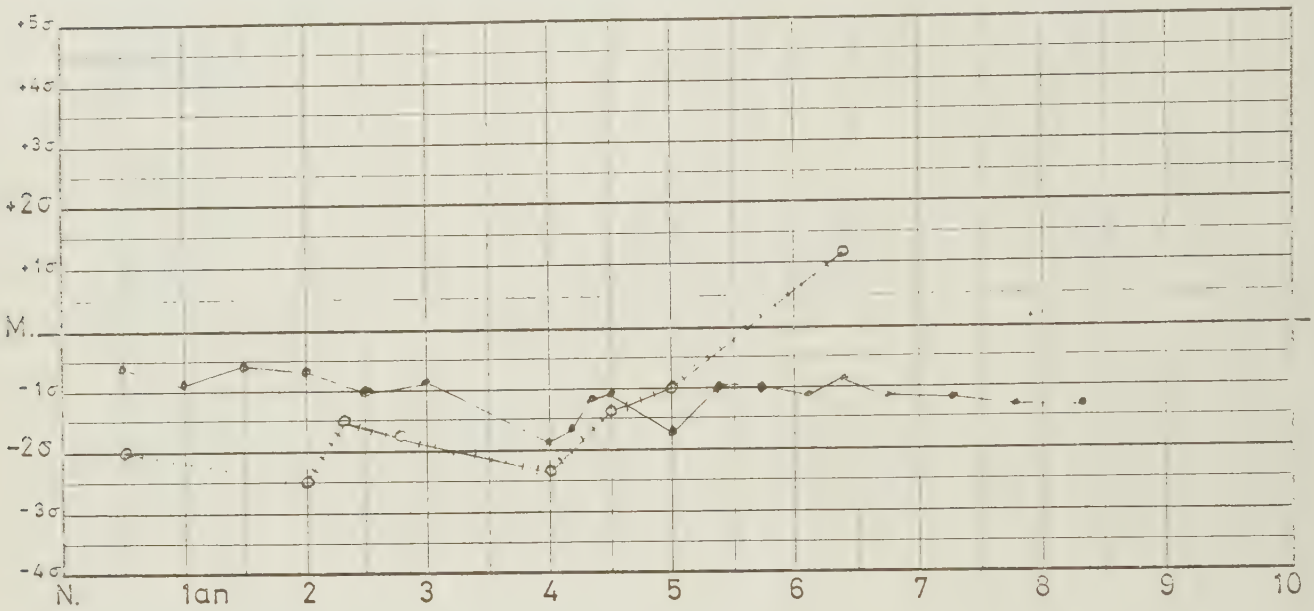
Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 13.11.62

Age à l'époque : 5 mois 1/2

Recul : 8 ans

Diagnostic : HSC, perte de sel très sévère prouvée, déshydratation néo-natale
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Porté hors de Lyon entre 1 et 2 mois devant un état d'athrepsie. Transfert à 5 mois pour surveillance évolutive.

- Histoire : Né à terme. 3.300 g. Troubles digestifs et stagnation pondérale au cours des premières semaines. Hospitalisation à 1 mois (Dr. THOME). Déshydratation, ionogramme sanguin d'ISA (Na 121,7 et K à 6,1). Fuite urinaire de Na. 17 CS à 5,4 mg/j. PGT à 17,6 mg/j. Début du traitement. A 2 mois et demi celui-ci comporte de façon régulière cortisone IM 25 mg tous les 3 jours, sel 2 g/j et Syncortyl 3 puis 2 mg/j. Bonne prise de poids. 17 CS 1 mg/j. A 5 Mois l'enfant est placé en pouponnière. Puis transfert à Lyon (Pr. BERNHEIM).

- Ant. familiaux : Parents en BS. 1 frère et 1 soeur aînés en BS. Aura un autre frère en BS.

- Examen : 5 mois 1/2. Traitement en cours. 6280 g. 64,5 cm (≃ N). Bon état clinique sauf légère hypotonie. OGE normaux. Testicules perçus. TA = 8,5.

- Expertise reprise à 5 ans. Arrêt du traitement, puis arrêt du sel supplémentaire.

Les 17 CS s'élèvent jusqu'à 16,7 et les KGS jusqu'à 108. Les 17 OHCS sont ,4 mg/j.
L'ACTH ne modifie pas ces chiffres.
En régime normal, le Nae est normal faible à 51 mEq/kg, la natrémie abaissée à 131 mEq/l, l'ASR faible à 44 µ g/24 h.
Le régime désodé entraine une perte de poids (- 6,7 % depuis l'arrêt du sel supplémentaire), une chute de la natrémie à 119 mEq/l, l'ASR étant très bas à 33 µg/24 h. Chromatographie 17 CS : déficit en 21 hydroxylase. Celui-ci apparait donc très sévère.

2 - LE TRAITEMENT est poursuivi comme auparavant.

a) Jusqu'à 4 ans, triple association comme pour une forme sévère.

- Cortisone IM : 25 mg tous les 3 jours jusqu'à 2 ans 2 mois, puis Cortancyl 3 mg/j.

- Sel 3 à 4 g/j et Doc sous différentes formes : Syncortyl IM 2 mg/j jusqu'à 6 mois, puis implant de 200 mg à 6 mois, reprise du syncortyl à 1 an : 2,5 mg tous les deux jours, implant de 100 mg à 1 an et demi. Peu après, au cours d'une bronchite, une HTA à 16 fait arrêter le sel. La TA se normalise. Deux mois plus tard on enlève l'implant pour une nouvelle HTA à 13/9, mais cette fois on doit reprendre le sel et le syncortyl IM dans les jours qui suivent. On utilise alors le Percortène-retard 12,5 mg tous les 15 jours vers 2 ans, puis 25 mg tous les 25 jours, puis tous les 20 jours ; vers 2 ans et demi Syncortyl IM 5 mg toutes les semaines. A 3 ans enfin, Florinef 50 γ /j, le sel est alors abaissé à 1,5 g/j. Association de K depuis l'âge de 8 mois pour hypotonie.

Cette période est assez peu troublée : une bronchite spasmodique à 6 mois, une autre vers 1 an et demi avec HTA ; surtout une ISA au cours d'une pharyngite, à 2 ans 4 mois, 3 semaines après une injection de Percortène-retard (cliniquement : torpeur, TA à 11). Varicelle assez bien supportée. Bon développement psycho-moteur : marche à 1 an 4 mois, QD normal à 2 ans 1/2 (Dr. BEAUPERE).
Biologiquement, la freination est forte (17 CS < 0,4 et KGS < 4) au cours des 18 premiers mois. Elle est insuffisante (17 CS : 1,6 à 3 et KGS : 10 à 23) au cours de la troisième année, lorsqu'on utilise le Percortène-retard. Elle est à nouveau forte après introduction du Florinef.
Finalement, à 4 ans, l'aspect est discrètement cushingoïde, il existe un retard de 2 DS sur la taille et la maturation, la TA est à 9 - 10. L'enfant qui a toujours vécu en milieu collectif (Dr. CARRON, Dr. GILLY) est rendu à sa famille, et le traitement est modifié.

b) Depuis l'âge de 4 ans, arrêt des minéralocorticoïdes :

- Sel porté à 4 g jusqu'à 5 ans, puis 2 g jusqu'à 7 ans, puis 3 g/j.
- Cortancyl inchangé à 3 mg/j pendant quelques mois, puis introduction de l'hydrocortisone 10 puis 7,5 mg/j pendant 6 mois autour de 5 ans. On doit l'associer ensuite à Dectancyl 0,5 mg/j (défreination). Enfin à 6 ans et demi, réduction du Dectancyl à 0,25 mg/j et de l'hydrocortisone à 5 mg/j (car il y a surfreination). Cette période est moins satisfaisante : assez bonne freination clinique et biologique entre 4 et 5 ans (avec Cortancyl 3 mg/j et sel 4 g/j), puis avec la réduction du traitement (hydrocortisone 7,5 mg/j et sel 2 g) défreination clinique et biologique. L'augmentation des glucocorticoïdes donne une freination biologique normale et même forte, mais noter la maturation osseuse rapide contrastant avec une taille stable à -1DS. Toutes choses égales, l'AO doit être actuellement très avancé. Cliniquement on note encore une énurésie, une inattention scolaire, une TA normale.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal sur l'athrepsie et la décompensation à 1 mois.
L'évolution est assez satisfaisante jusqu'à 4 - 5 ans, au prix d'une surcharge cortisonique chronique modérée. Elle l'est moins depuis la réduction du traitement de la perte de sel.

b) La perte de sel est très sévère : besoins importants dans la première enfance, ISA 3 semaines après une injection de 25 mg de Percortène-retard vers 2 ans et demi. L'arrêt du Florinef à 4 ans, la réduction du sel de 4 à 2 g à 5 ans, sont les conditions déterminantes d'une détreination apparue depuis et transitoirement contrôlée par un excès de glucocorticoïdes. Il existe certainement une spoliation saline accrue depuis lors.

Noter l'énurésie, l'inattention scolaire. Le poids est légèrement déficitaire (- 1 DS/T). La TA normale.

[illegible]

[illegible] le séjour en collectivité jusqu'à 4 ans. [illegible] n scolaire.

[illegible]

Garçon de 8 ans 4 mois traité avec hydrocortisone 5 mg/j. Dectancyl 0,25 mg/j et sel 3 g/j. La perte de sel ne parait pas être compensée.
TA à 8.

- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]

Observation N° 34

Dossier : FR 1660 Professeur FRANÇOIS

NOM : ODI... Marielle

Date de naissance : 01.12.62

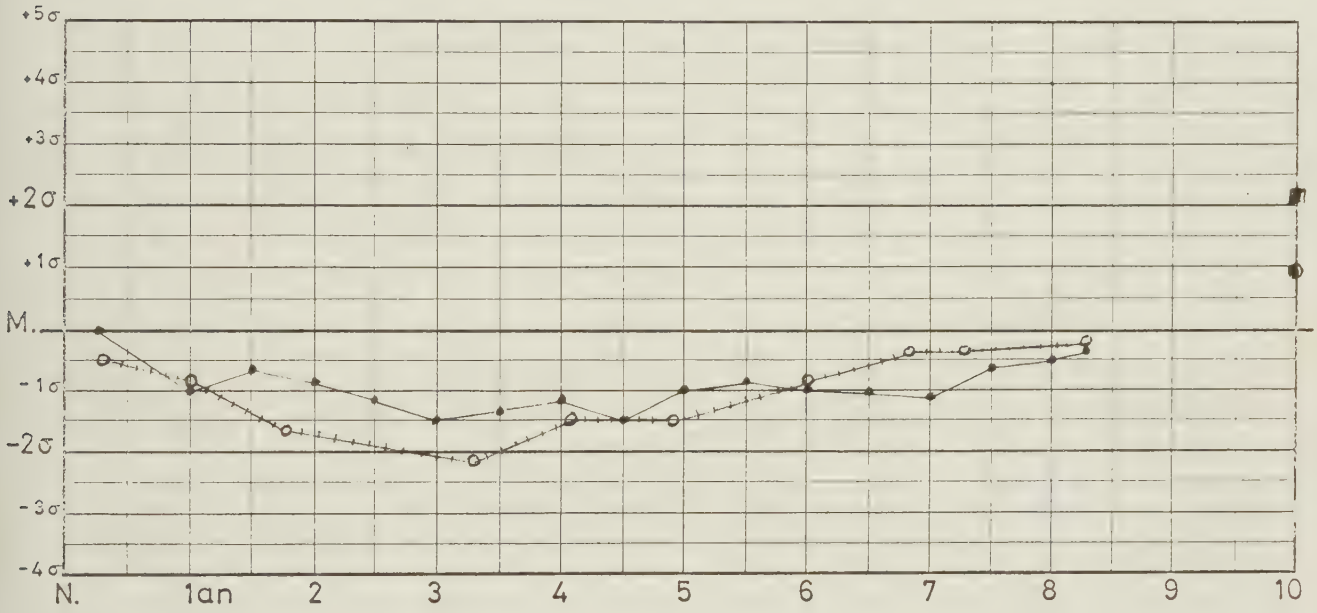
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 27.02.63

Age à l'époque : 3 mois

Recul : 8 ans

Diagnostic : HSC, perte de sel moyenne probable, PHF Type V
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisée à 3 mois pour athrepsie.

- Histoire : Née au voisinage du terme. 3.560 g. Déclaration de sexe masculin et constatation d'une "cryptorchidie" bilatérale. Début des troubles à 3 semaines : anorexie, régurgitation, poids sationnaire, d'évolution chronique. Pas de crises de pâleur.

- Ant. familiaux : Père et mère en bonne santé, non consanguins (1,85 - 1,65). 2 Soeurs aînées en bonne santé.

- Examen : 3 mois. 3.780 g. 58,5 cm.Etat misérable. Suspicion de PHF type V. TA à 7. Choc au cours de la ponction veineuse.

- Expertise limitée : Natrémie à 138, kaliémie à 6,3. Premières diurèses sous traitement : 17 CS à 1,5 mg/j et KGS à 14,4. UIV normale. Laparotomie à 1 an 4 mois : OGI féminins.

  A 5 ans, arrêt du traitement : 17 CS à 17,8 et KGS à 128 mg/j en régime normosalé, non modifiés par le régime sans sel + l'ACTH. CSR passant de 10,2 mg/m2/j avec 2 g de sel à 13,6 en régime désodé et sous ACTH.

[illegible] (pertes) mais activité rénine à 269 ng/l/mn avec 2 g de sel et à [illegible] sans sel. Pas de variation électrolytique notable.
[illegible] à cet âge (5 ans).

[illegible] somme, déficit moyen en 21-hydroxylase.

- LE TRAITEMENT commence dès l'arrivée à 3 mois.

Induction avec hydrocortisone I.V. puis cortisone IM 100, 50 puis 25 mg/j, sel 2 à 4 g/j et syncortyl 1 à 2 mg/j. Les 17 CS sont normalisés en une semaine, les KGS restent supérieurs à 5,5 pendant 2 mois. Reprise de 600 g en 8 jours (+ 16 %), mais constatation d'une polyurie et d'une stagnation pondérale secondaires qui font espacer la cortisone et associer du potassium pendant 2 mois, avec effet favorable.

a) Au cours des premiers mois, traitement par la triple association :

- cortisone IM rapidement espacée à 25 mg tous les 3 jours.

- sel 4 g et syncortyl 2 à 4 mg/j jusqu'à 5 mois, avec HTA à 12,5.
A 5 mois, implant de 400 mg et sel rapidement arrêté du fait d'une HTA à 15. A 7 mois, deux pellets s'expulsent spontanément, mais l'HTA persiste encore pendant un mois. Le supplément de sel n'est pas repris.

On note au cours de cette période, outre l'HTA, un aspect cushingoïde. Pas d'incident infectieux. 17 CS inférieurs à 0,2 et KGS entre 2,5 et 6.

En somme, phase de surdosage thérapeutique glucocorticoïde et minéralocorticoïde.
A 1 an , léger retard staturo-pondéral et osseux.

b) De 1 an à 4 ans 4 mois, traitement purement glucocorticoïde.
Poursuite de la cortisone IM 25 mg tous les 3 jours jusqu'à 2 ans 4 mois ; remplacement ensuite par cortancyl 2 à 3 mg/j.
L'enfant aime en réalité les plats très salés.
Bon état général dans l'ensemble, malgré d'assez nombreux incidents ; 3 syndrômes grippaux ou infectieux ORL, 1 cystite, 1 diarrhée aigüe (avec choc, traitée à domicile), varicelle, scarlatine, deux interventions sur les OGE, une fracture humérale (bien supportée, bien consolidée). TA normale. Quelques crises de vomissements. Bonne freination biologique meilleure avec 3 qu'avec 2 mg/j ; mais le retard statural et osseux s'accentuant, on modifie le traitement.

c) Depuis 4 ans 4 mois, réintroduction du sel.

Court passage de 6 mois à l'Hydrocortisone per os 7,5 mg/j, puis reprise de l'Hydrocortancyl 2 à 3 mg/j (en alternance) les 2 ans suivants, puis 3 à 4 mg/j ensuite.

Supplément de sel de 2 g par jour.

Quelques rares épisodes infectieux, expertise biologique de la maladie, 3ème intervention sur les OGE marquent cette période dans l'ensemble bien contrôlée. Lente défreination permettant d'obtenir un rattrapage parallèle de la taille et de l'AO. Les 17 CS restent habituellement entre 1,5 et 4 mg/j, les KGS entre 8 et 16 mg/j.

3 - POINTS PARTICULIERS :

a) Diagnostic à 3 mois du fait de l'athrepsie. Surdosage thérapeutique au cours des premières années, puis lente défreination et retour à un état statural et osseux normal. Bonne évolution d'ensemble malgré les incidents infectieux relativement fréquents. Noter la polyurie initiale améliorée par la réduction de la cortisone et l'adjonction de potassium.

b) Perte de sel moyenne : athrepsie du nourrisson, surcharge au cours des premiers mois de traitement, assez bonne évolution entre 1 et 4 ans sous simple régime familial très salé.
Noter le choc au cours d'une diarrhée à 1 an trois mois, et le meilleur contrôle après 4 ans, permettant une défreination légère et bénéfique, après la réintroduction de 2 g de sel par jour.

c) PHF type V : déclaration de sexe masculin. Laparotomie à 1 an 4 mois : OGI féminins (modification du sexe légal) et ouverture du canal uréthral. A 2 ans 1 mois : clitoridectomie et échec de la périnéoplastie. A 7 ans, reprise opératoire pour ouverture vaginale : vagin et urèthre sont accollés en canon de fusil. La génitographie n'avait pas imprégné le vagin à 5 ans. On note à 7 ans 3 mois (Dr. PASQUIER) une difficulté d'identification sexuelle entretenue peut-être par les dilatations vaginales pratiquées régulièrement.

d) Un épisode de cystite après la 2ème intervention gynécologique sans récidive.

e) Bon développement intellectuel : QI à 110 ou plus à 7 ans 9 mois (Dr. PASQUIER) ; l'enfant redouble le CE1 mais avait 1 an d'avance. Cependant, retard graphique, fausse gaucherie, mis sur le compte de troubles du schéma corporel.

4 - RESULTATS ACTUELS (février 1971).

Fille de 8 ans 3 mois, traitée avec hydrocortancyl 3 mg un jour, 4 mg l'autre jour, et sel 2 g/jour. TA à 9,5. Excellent état statural et osseux (après une très lente défreination contrôlée). Les parents sont grands.
Intelligence normale, mais troubles de l'apprentissage graphique, liés à des troubles de la représentation du schéma corporel.

Observation N° 35

Dossier : C. 5725 Professeur BERTOYE

NOM : DOU... Jean-Pierre

Date de naissance : 15.05.63

Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 22.05.63

Age à l'époque : 1 semaine

Recul : 0 (+)

Diagnostic : HSC, perte de sel sévère (présumée), collapsus néo-natal
Déficit en 21 hydroxylase ?

Hospitalisation au 7ème jour de vie pour vomissements et déshydratation.

- Histoire : Né à terme. 3460 g. Grossesse et accouchement normaux. Perte de poids progressive, vomissements dès la première semaine. Transfert direct de la maternité.

- Ant. familiaux : Parents en bonne santé. 3 frères et 2 soeurs en bonne santé.

- Examen : 1 semaine - 2880 g - (- 17 %). Déshydratation. Teint gris. Natrémie : 125 - kaliémie : 10,25 - azotémie : 1,50 - glycémie : 0,66 - Protéinurie massive dans un échantillon d'urines. Impression d'insuffiance rénale aigüe.

- Evolution : défavorable, malgré la réhydratation I.V. ; collapsus et convulsions; Décès au 9e jour.

- Autopsie : Surrénales volumineuses. Rein et uretère droit normaux. A gauche, terminaison urétérale supérieure en "queue de rat". Le parenchyme rénal est remplacé par un amas de vésicules kystiques. A l'histologie (Dr. J. GILLY) : hyperplasie diffuse du cortex surrénalien, prédominant sur la zone réticulée. L'amas kystique rénal gauche est compatible avec une "dysplasie multikystique" du rein.

- En somme : HSC avec perte de sel sévère chez un garçon avec dysplasie rénale gauche.

Observation N° 36

Dossier : M 160 Professeur MONNET

NOM : GHA... Djamila

Date de naissance : 15.08.63

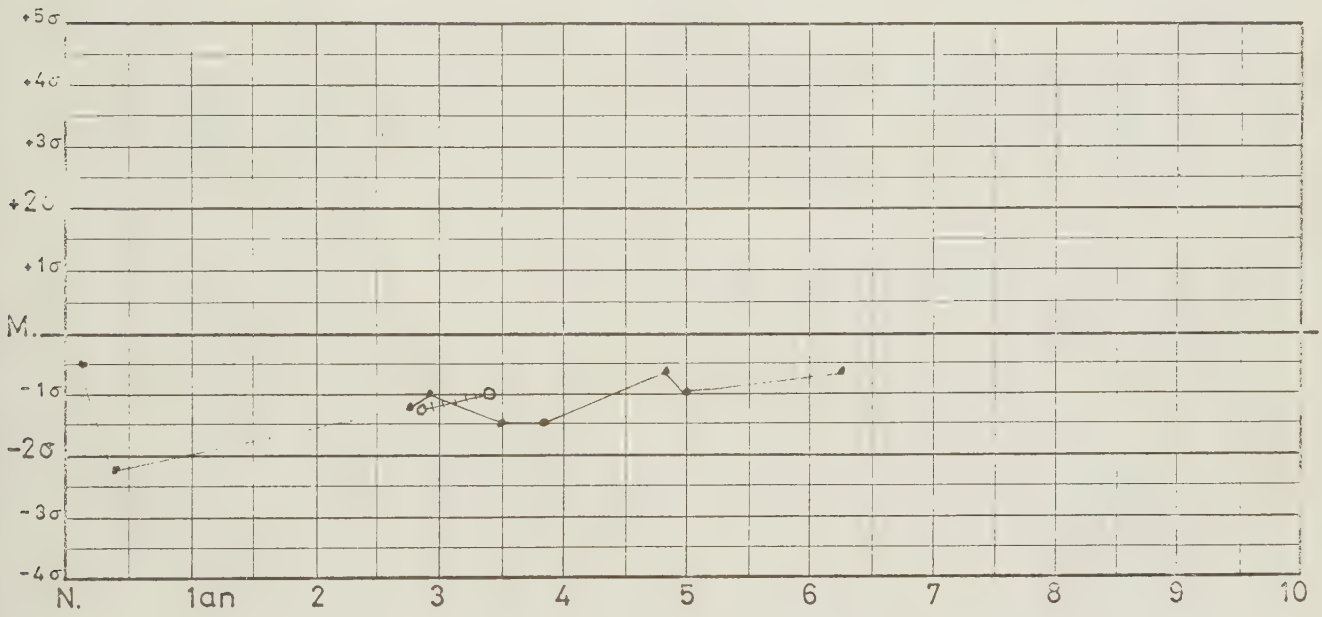
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 20.09.63

Age à l'époque : 36 jours

Recul : 6 ans 4 mois (†)

Diagnostic : HSC, perte de sel très sévère prouvée, PHF Type IV
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisation à 1 mois pour collapsus, anurie et intersexe.

- Histoire : Née à domicile, au voisinage du terme, 3000 g environ. Ambigüité sexuelle et déclaration de sexe masculin. PN non repris. A 15 jours, perte de 150 g en une nuit. Vomissements, diarrhée et stagnation pondérale les jours suivants. A 35 jours, hospitalisation d'urgence dans la région (Dr. JOSSERAND). Collapsus, intersexe et gonades non palpables, pigmentation généralisée, ionogramme sanguin typique d'ISA (Na : 126, K : 8,8). Réanimation par sonde nasale. Mais constatation d'une anurie et mutation le lendemain à Lyon (Pr. BERNHEIM).
- Ant. familiaux : Parents en BS. La consanguinité n'est pas relevée, mais elle est coutumière dans cette ethnie. Un frère aîné en BS. Aura d'autres frères et soeurs en BS.

- Examen : 36 jours. 2780 g. 51,5 cm. Athrepsie et collapsus. Intersexe type III - IV. Gonades non perçues. Pigmentation. Ionogramme sanguin d'ISA (Na à 119, K à 7,4) et azotémie très élevée à 2,30 g/l. Reprise de la diurèse après réhydratations I.V.

- Expertise : limitée à cet âge : sexe chromatinien masculin, faisant douter du diagnostic d'HSC. 17 CS jusqu'à 4,5 mg/j. KGS jusqu'à 20,6 mg/j et 17 OHCS à 0,76 mg/j.
La chromatographie des 17 CS affirme le déficit en 21 hydroxylase.

Par la suite :

2 UIV normales
2 gynécographies n'imprégnant pas le vagin.
Sexe chromatinien douteux (15 à 20 % corps de Barr) vers 3 ans.

A 3 ans : arrêt du traitement, 3 g de sel supplémentaires/jour.
Nae à la limite inférieure de la normale (55 mEq/kg) et ASR faible, à 30 µ g/m2. L'arrêt du sel supplémentaire entraine un collapsus au bout de 3 jours.

En somme : déficit très sévère en 21 hydroxylase et PHF type IV.

2 - LE TRAITEMENT est entrepris peu après l'admission.

a) Initiation avec hydrocortisone I.V. puis cortisone IM 50 puis 25 mg/j, puis tous les 2 et 3 jours. Sel 3 à 4 g/j puis syncortyl 2 à 3 mg/j et association de potassium. Bonne reprise de poids et normalisation des corticoïdes urinaires en 15 jours. L'azotémie reste à 0,50 - 0,60 g/l pendant quelques semaines. Période troublée par une gastro-entérite à E.Coli III B 4.

b) Depuis lors, le traitement a toujours comporté la triple association :

- Cortisone IM 25 mg tous les 3 jours jusqu'à 2 ans 9 mois, puis Cortancyl 2 mg/j jusqu'à 5 ans et demi puis 3 mg/j.

- Sel 3 à 4 g/j et Doc sous différentes formes : syncortyl 3 mg/j jusqu'à 3 mois et demi puis implants de 200 mg, puis à nouveau syncortyl 2,5 mg tous les 2 à 3 jours jusqu'à 3 ans et demi. A cette date association de syncortyl 2,5 mg deux fois par semaine et de Florinef 25 γ /j. Jusqu'à 6 ans 3 mois, puis Syncortyl seul 5 mg/semaine.

Cliniquement, l'évolution est simple : peu d'incidents infectieux notables sauf une BPAD à 3 mois (réduction momentanée du sel) une otorrhée chronique nécessitant l'adénoïdectomie à 3 ans, et l'appendicite en juin 1967, mais la freination biologique est toujours satisfaisante, la maturation osseuse jugée satisfaisante. Plastie des OGE à 3 ans 3 mois.

Néanmoins, il existe un retard mental important avec microcéphalie, et l'enfant ne peut pas être rendue à sa famille, qui entre-temps a regagné son pays d'origine.
A 6 ans et demi finalement, l'enfant peut quitter la France après entente avec la clinique de Pédiâtrie d'Alger (Madame le Pr. BEN ALLEGUE).

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal par le collapsus anurique et l'intersexe, évolution toujours bien contrôlée par la suite, en milieu hospitalier à Lyon ou au Centre Hélio-Marin de Giens (Pr. Ag. GILLY et HERMIER).

b) Perte de sel très sévère prouvée par la gravité de l'accident initial et l'exploration biologique réalisée à 3 ans. Elle a toujours nécessité un traitement mixte.
Noter l'absence d'ISA au cours de l'évolution.

c) PHF type IV avec gynécographie "négative" à deux reprises. L'intervention réalisée à 3 ans 3 mois (Pr. Ag. DAUDET) a cependant découvert facilement le vagin, de volume normal (admettant un doigt) ; enfouissement clitoridien contemporain.

d) Pas d'infection urinaire : otorrhée chronique, avec végétations, cédant à l'adénoïdectomie à 3 ans, sans otites aigües graves.

e) Par contre, retard mental avec micro-cephalie et strabisme. Son existence est notée précocément à 5 mois, notée à nouveau à 3 ans et demi : QD 60 à 65 (Dr. PASQUIER). FO,Rx du crâne et EEG sont alors normaux ; à nouveau à 60 à 6 ans (Dr. BONHOMME). L'étiologie de cette encéphalopathie n'est pas évidente. Notons cependant la durée de la décompensation initiale et sa gravité avec anurie au moment de l'hospitalisation.

4 - RESULTATS (janvier 1970).

Fille de 6 ans et demi, équilibrée avec Cortancyl 3 mg/j, sel 3 g et Syncortyl 5 mg/semaine. TA à 9,5.
OGE féminins. Taille normale. AO Jugé normal. Retard mental avec microcéphalie.

Depuis lors, l'enfant était dans sa famille, en Algérie. Son état était très satisfaisant, contrôlée chaque mois dans le service du Pr. BEN ALLEGUE. Mais au cours de l'hiver 1970-1971, décès brutal à domicile au cours d'une épidémie "grippale".

Observation N° [illegible]

Dossier : [illegible] Professeur [illegible]

NOM : LORN ... Pascal

Date de la 1ère admission : 10.10.64

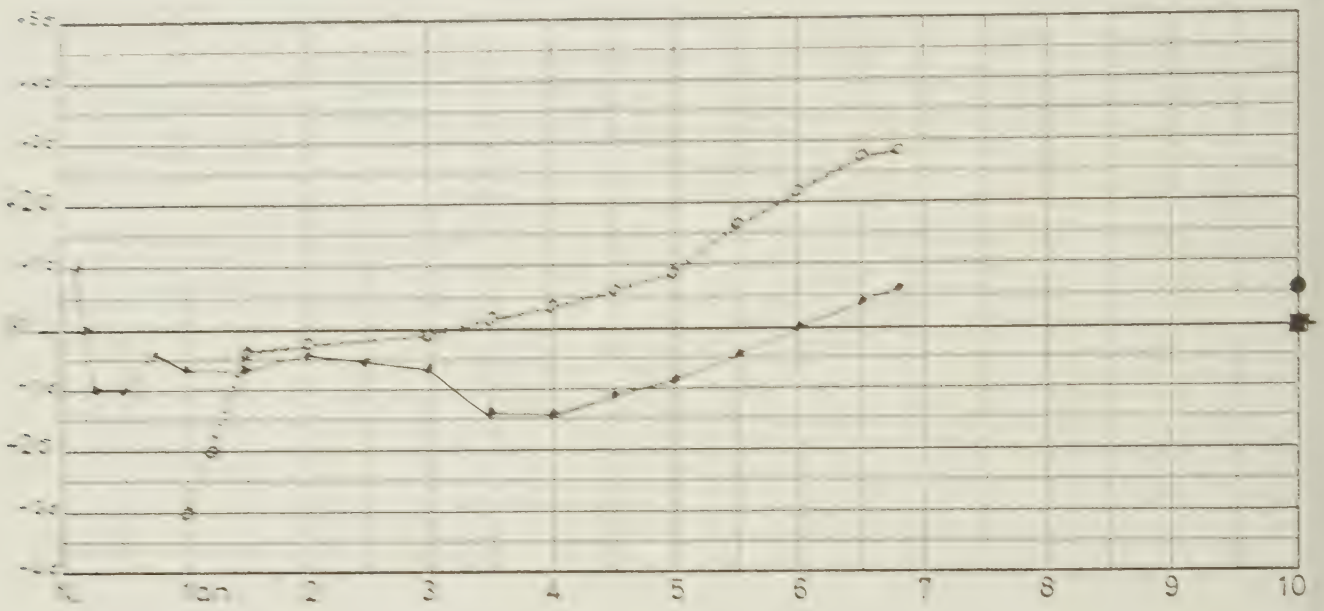
Date de naissance : [illegible]

Age à l'époque : [illegible] mois

Sexe : [illegible]

Recul : [illegible] ans 6 mois

Diagnostic : HSO, perte de sel très sévère prouvée, pseudo-sténose du pylore
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisé à 35 jours pour vomissements chroniques et déshydratation.

- Histoire clinique : Né 10 jours après terme. 4.000 g. A partir du 15ème jour, vomissements. [illegible] de naissance, puis perte de poids progressive.

- Ant. familiaux : Parents en BS, non consanguins (1,73 - 1,64). 4ème né . 2 frères et [illegible] une autre soeur sera atteinte (obs. 47).

- A l'examen : 35 jours. 3500 g. Athrepsie et légère pigmentation. Taille + 1 DS (55 cms). [illegible] L'impression première est celle d'une sténose du pylore. Mais la natrémie est à [illegible]

- Expertise : menée en 10 jours ; le sel supplémentaire sera introduit entre temps : 17 CS de 2,66 à 5,2 mg/j ; KGS 17 à 26 ; 17 OHCS < 0,001 mg/j. Chromatographie des 17 CS compatible avec le déficit en 21-hydroxylase.

  CSR très bas (2,36 mg/m2/24 h) et non mesurable sous ACTH (pertes).

  ASR bas à 25,65 µg/24 h (avec 0,8 g de sel supplémentaire).

  En somme déficit très sévère en 21-hydroxylase.

2 - LE TRAITEMENT débute peu après l'admission.

Induction avec sel à 40 jours, puis cortisone et syncortyl IM, 5 jours plus tard. En une quinzaine de jours 17 CS et KGS sont normalisés (0,30 - 2).

a) De 1 mois et demi à 2 ans 5 mois, le traitement associe cortisone sel et Doc. Après la phase d'initiation, on poursuit la Cortisone IM à raison de 25 mg/j jusqu'à 2 mois et demi, puis progressivement diminués à 25 mg tous les 4 à 5 jours à partir de 4 mois et jusqu'à 2 ans 3 mois. A cette date, on remplace par Cortancyl 3 mg/j.

  La perte de sel est assez difficile à équilibrer : d'abord sel 1 à 4 g/j et syncortyl 1 à 2 mg/j jusqu'à 4 mois ; l'équilibre obtenu, on pratique un implant de 200 mg ; hypertension artérielle à 12 et oedèmes font interrompre le supplément de sel pendant 7 mois ; reprise à 11 mois, puis réintroduction du Syncortyl 2,5 mg tous les 10 à 15 jours à 1 an 2 mois. Ce traitement est poursuivi jusqu'à 2 ans 5 mois, où une tension artérielle un peu élevée, avec érythrose faciale fera arrêter le Syncortyl.

  Cette période est troublée : à 2 mois, otite et infection urinaire, à 11 et 14 mois, otite, à 1 an 6 mois, herpès, à 1 an 7 mois, collapsus grave au cours d'une broncho-pneumonie rougeoleuse, à 1 an 9 mois, otite et à 2 ans décompensation aigüe de cause indéterminée.

  Cliniquement, l'état est bon à 4 mois. Puis l'enfant présentera une hypotonie importante pour laquelle il fait un séjour de 4 mois à Giens (Pr. Ag. GILLY), sans incident. Après 1 an, on note un aspect légèrement cushingoïde, avec tension artérielle entre 10 et 12, retard de la maturation osseuse, alors que la freination est biologiquement forte (17 CS 0,3 à 1,5). Les KGS sont, eux, élevés entre 5 et 13.

  Vers 2 ans, l'état clinique étant peu modifié, la défreination s'accentue biologiquement une pigmentation apparaît, la maturation osseuse a brusquement progressé, reflet de l'allègement du traitement de la perte de sel.
  Néanmoins, à la fin de cette période très troublée, l'état statural et osseux est bon. Le retard accumulé momentanément s'est comblé.

b) Pendant plus de 2 ans, le traitement minéralo-corticoïde est suspendu.

  - Le cortancyl est maintenu à 3 mg/j jusqu'à 4 ans 6 mois (sauf courte période à 4 mg/j autour de 4 ans) puis remplacé par hydrocortisone 12,5 mg/j.

  - Le sel est d'abord progressivement abaissé à 1 g/j jusqu'à 3 ans 9 mois, puis sera réaugmenté à 5 - 6 g/j jusqu'à 4 ans 9 mois.

  Deux otites et une pneumopathie troublent encore cette période (hospitalisations). On note un pectus excavatum ; mais, dans l'ensemble, l'état clinique est jugé satisfaisant, si ce n'est l'installation progressive d'un retard de taille contrastant avec la maturation de l'AO. La tension artérielle est normale. Biologiquement, la freination n'est pas excellente : 17 CS 2 à 5 et KGS souvent supérieurs à 15.

  Ceci témoigne de la perte de sel chronique non compensée avec surdosage glucocorticoïde. A la fin de cette période l'écart entre la taille et l'AO est d'environ 2 DS. L'augmentation du sel, à 3 ans 9 mois a déjà un effet favorable, mais cet écart reste acquis.

c) A 4 ans 9 mois, on décide la réintroduction des minéralocorticoïdes.

L'Hydrocortisone est maintenue à 12,5 mg/j, puis augmentée à 15 mg/j à 5 ans 7 mois.

Le Florinef est introduit à 50 γ /j puis porté à 75 γ /j à 5 ans 6 mois, le sel étant maintenu à 2 g/j.
L'état clinique est satisfaisant, mais il persiste de très fréquentes otites, ce qui justifie une adénoïdectomie à 6 ans. Biologiquement, les 17 CS oscillent entre 2,2 et 5,3 les KGS entre 7,5 et 22. Taille et maturation osseuse progressent parallèlement, le tout témoignant d'une lente défreination, que l'amélioration de l'état ORL ne modifie pas.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic et traitement précoces. Mais traitement rendu difficile du fait des multiples incidents infectieux ORL (adénoïdectomie à 6 ans).

b) Perte de sel très sévère, prouvée biologiquement. D'ailleurs, les preuves cliniques ne manquent pas : tableau initial de pseudo-sténose, collapsus au cours de la rougeole, mauvaise tolérance de la période intermédiaire où l'on supprime les minéralocorticoïdes et réduit le sel. Cependant, on note un épisode de surdosage à la suite d'un implant de 200 mg à 4 mois.

c) Pas de récidive de l'infection urinaire constatée à la période néo-natale.

d) Le développement psycho-intellectuel n'est pas excellent. A 10 mois (Pr. KOHLER), le NPM est jugé pratiquement normal à l'exclusion d'une hypotonie importante (ne tient pas assis). Marche acquise à 2 ans. A 5 ans 2 mois (Dr. MAER) QI à 67 et QD à 73, mais l'enfant apparaît craintif ; traitement sédatif. A 5 ans 8 mois, QI à 75 - 80 : on conseille de renouveler le séjour à l'école maternelle pour 1 an. La courbe du P.C. s'inscrit à - 1 DS. Il semble y avoir un parallélisme avec l'état de compensation saline.
L'enfant séjourne chez ses parents.

4 - RESULTATS ACTUELS (mai 1971).

Garçon de 6 ans 8 mois, légèrement défreiné, avec Hydrocortisone 15 mg/j, sel 2 g/j et Florinef 75 γ /j ; de taille normale, avec une avance assez notable de l'AO (9 ans 3 mois, environ + 3 DS). Pectus excavatum. Retard moyen du développement intellectuel (non scolarisé).
Cf. Obs. 47.

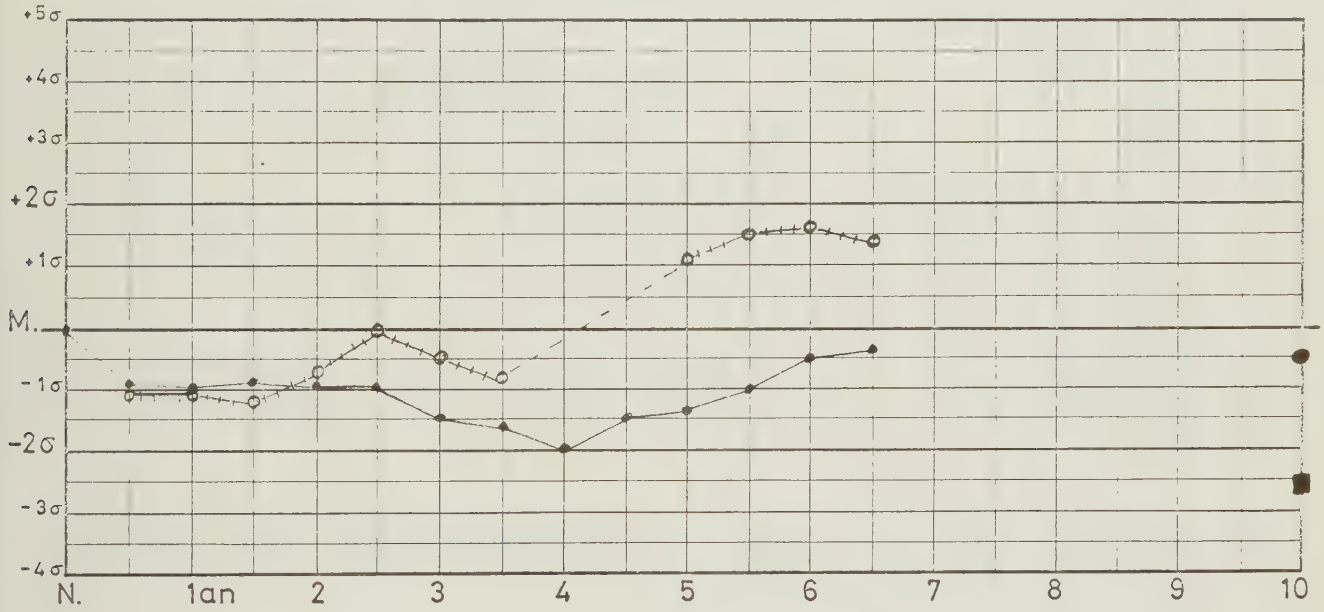
Observation N° 38

Dossier : 2028 N Professeur LARBRE
10509 Professeur JEUNE

NOM : CRO... Dominique
Date de naissance : 18.10.64
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 19.10.64
Age à l'époque : 1 jour
Recul : 6 ans 6 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel sévère présumée, PHF Type II
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisée dès la naissance (Pr. LARBRE) pour ambigüité sexuelle ; antécédents familiaux d'HSC connus (Obs. 8).

- Histoire clinique : Naissance à terme. 3670 g. Grossesse normale. Constatation d'une ambigüité sexuelle de type II avec pigmentation.

- Ant. familiaux : Parents en BS, non consanguins, d'assez petite taille, le père surtout (1,57 - 1,57). Soeur aînée décédée d'un HSC (Obs. 8). Une autre soeur décédée à 3 semaines à domicile reconnue porteur d'un HSC. 1 frère et 1 soeur en BS. Un autre frère naîtra ensuite et sera en bonne santé.
Il existerait en outre un lien de parenté avec la famille FON .... (Obs. 30 et 59) par la mère ; notons alors que 4 des frères de la mère sont morts au cours du premier mois de la vie.

- Examen à l'arrivée : confirmatif de l'intersexe et de la pigmentation, sans autre anomalie, au 2° jour de la vie.

- Expertise : menée en une semaine, avant la manifestation de la perte de sel : sexe chromatinien féminin. 17 CS s'élevant progressivement jusqu'à 3,85 mg/j, KGS jusqu'à 14,1, 17 OHCS inférieurs à 0,1 le premier jour ; CSR à 5,15 mg/m2/24 h ; ASR à 21,4 µ g/24 h (avec pertes importantes). Au 9° jour : perte de poids de 15 % (3150 g), natrémie à 127, kaliémie à 9,5. Chromatographie des 17 CS compatible avec le déficit en 21-hydroxylase. Ce déficit est donc sévère.

2 - LE TRAITEMENT

Débute au 10° jour, avec cortisone IM 75 mg/j ramenés à 25 puis 30 mg/j en 12 jours ; sel 3 à 4 g/j et syncortyl 2 à 3 mg/j. En 10 jours les 17 CS sont ramenés à 0,5.

a) Jusqu'à 1 an 6 mois gluco et minéralocorticoïdes (+ sel) sont associés.

- Glucocorticoïdes IM jusqu'à 4 mois (cortisone 30 mg/j puis tous les 2 jours, puis 25 mg tous les 3 jours) ; puis per os, sous forme de cortancyl 2 mg par jour jusqu'à 10 mois puis 1,5 mg/j jusqu'à 1 an 6 mois.
Mais à plusieurs reprises ce traitement doit être augmenté : pneumopathie à 3 mois, BPAD à 4 mois, varicelle à 7 mois (on note alors un faciès légèrement cushingoïde), interventions pour glaucome congénital à 6 mois, 8 mois et demi et 1 an 5 mois (Dr. ETIENNE).

- Sel 2 à 3,5 g/j parfois plus, et minéralocorticoïdes sous diverses formes : d'abord syncortyl IM (2 à 3 mg/j), puis à 2 mois, Implant de 200 mg. Mais celui-ci est enlevé 2 mois plus tard lorsqu'au cours de la BPAD, on constate un oedème pulmonaire et une HTA à 11. Reprise quelques jours plus tard avec Florinef 50 γ/j ; celui-ci sera diminué à 25 γ puis 12,5 γ . A 1 an 7 mois, on augmente à nouveau à 25 γ (1/4 de comprimé) mais 1 mois plus tard la TA est nettement supérieure à 15 et l'on supprime les minéralocorticoïdes.
Finalement à 18 mois, état général assez satisfaisant mais petit retard statural et osseux (environ - 1 DS) ; les 17 CS sont toujours restés entre 0,2 et 0,5 et les KGS entre 0,6 et 6 mg/j. Marche acquise à 1 an 4 mois environ. L'enfant a fait un séjour de 7 mois au Centre Hélio-Marin de GIENS (Dr. GILLY), sans histoire.

b) Pendant une 2° période de 2 ans, les minéralocorticoïdes sont supprimés. Le traitement comporte des glucocorticoïdes, d'abord sous forme de cortisone IM 25 mg tous les 3 jours jusqu'à 2 ans 2 mois puis de cortancyl 2,5 mg/j puis 3 mg/j. Le sel est maintenu constant à 4 g par jour supplémentaire.
Là encore plusieurs incidents vont troubler cette période : fréquentes rhinopharyngites 4° intervention ophtalmologique, cyclodiathermie sur l'oeil D.

Progressivement se manifeste une défreination biologique : à partir de 2 ans, surtout, les 17 CS oscillent entre 3,7 et 4,4 et les KGS entre 10 et 30 mg/j voire plus. Parallèlement, progresse la maturation osseuse qui se normalise. Mais on constate également l'installation d'un syndrome cushingoïde clinique, associé à une T.A. un peu forte à 9,5 - 10 et à l'absence de rattrappage de la taille.

Ceci semble caractéristique de la défreination par perte de sel chronique non compensée. L'augmentation du cortancyl à 3 mg (à 2 ans 8 mois) se traduit par l'infléchissement des 2 courbes de taille et d'âge osseux, mais le syndrome cushingoïde s'affirme encore et l'on ne peut obtenir la convergence des 2 courbes de taille et d'âge osseux.

c) A partir de 3 ans 5 mois, à la suite d'une nouvelle hospitalisation, les minéralocorticoïdes sont réintroduits.
Les glucocorticoïdes seront d'abord poursuivis aux mêmes doses (cortancyl 3 mg/j), puis au bout de 2 mois la freination biologique apparaissant satisfaisante et même forte (17 CS 0,8 à 2 - KGS 3,5 à 9), ils peuvent être allégés à 2 mg/j (transitoirement 1 mg/j). Aux alentours de 4 ans, la défreination se manifestant à nouveau, on passe à l'hydrocortisone per os 10 mg/24 heures ; ce traitement est poursuivi actuellement.

La reprise des minéralocorticoïdes se fait avec le syncortyl IM, puis très rapidement on passe au Florinef 50 /j, et le sel est diminué alors à 2 g/j au lieu de 4 ; quelques mois plus tard, on augmente le Florinef à 75 puis 100 γ , puis 150 γ/j, le sel oscillant entre 2 et 3 g/j. Une HTA à 11,5/6 fait finalement opter pour l'association Florinef 100 γ et sel 2,5 g/j.

Au cours de cette période est notée la disparition progressive de l'aspect cushingoïde, et le bon état clinique de l'enfant. Les courbes de taille et d'âge osseux montrent une progression parallèle, témoin d'une défreination lente, contrôlée (17 CS entre 1,6 et 3,5) (KGS entre 5 et 24). Sans doute conviendrait-il de lui mettre un terme actuellement, en notant que la taille "génétique" est assez faible.

3 - PROBLEMES PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal, mais premiers mois de la vie très troublés par des incidents annexes multiples, expliquant le retard statural et osseux constaté à 18 mois, parallèle par surcharge cortisonique.

b) Perte de sel certainement sévère : en témoignent les difficultés du contrôle rencontrées entre 1 an et demi et 3 ans et demi, après l'arrêt des minéralocorticoïdes. Mais deux épisodes de surdosage ont été observés au cours de la petite enfance.

c) Le PHF réalise un type II. L'intervention n'a pas encore été pratiquée du fait des autres problèmes de santé posés par l'enfant, puis la difficulté à contrôler son évolution. Elle est prévue incessamment.

d) Le point essentiel est constitué ici par l'association de l'HSC à 1 glaucome congénital bilatéral avec mégalocornée : source de difficultés par rapport à l'HSC (5 interventions et nombreux examens sous AG) et source de multiples séjours hospitaliers. Malgré toutes les tentatives, l'OD n'a pu être préservé : AV à 1/10. L'OG est par contre évalué à 7/10 (Dr. ETIENNE).

e) Ceci peut suffire à expliquer le retard psycho-intellectuel : QD à 85 (BSZ Dr. MAER) à 3 ans et demi ; difficultés scolaires à 5 ans et demi. Le contexte familial est bon ; à partir de 1 an 6 mois, l'enfant a vécu la plupart du temps chez ses parents.

4 - RESULTATS ACTUELS

- Fille de 6 ans et demi équilibrée avec Hydrocortisone per os 10 mg/j, sel 2,5 g et Florinef 100 γ . Bon état général.
- PHF type II promis incessamment à la correction chirurgicale.
- Taille satisfaisante, mais AO en légère avance. Les parents ne sont pas grands.
- Cécité de l'oeil D ; retard mental léger (difficultés au cours préparatoire).
- Voir Obs. 8.

Observation N° 39

Dossier : M 1720 Professeur MONNET

NOM : SAL... Christine 2

Date de naissance : 22.12.61

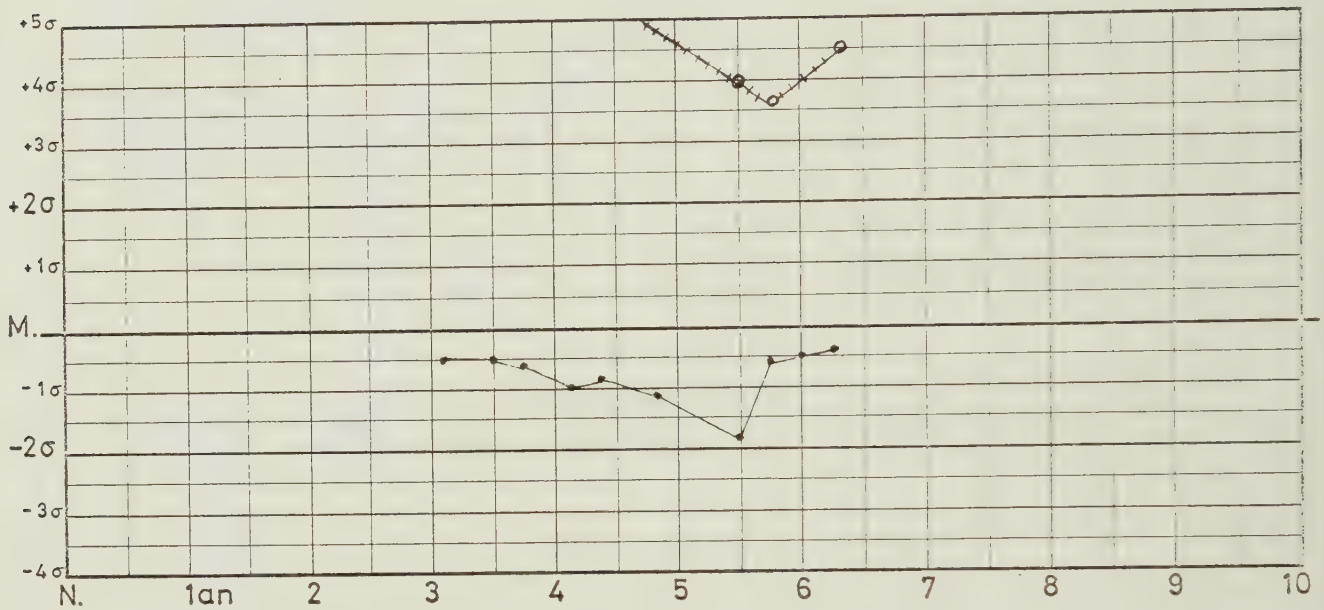
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 11.01.65

Age à l'époque : 3 ans 1 mois

Recul : 3 ans 2 mois (+)

Diagnostic : HSC, perte de potentielle prouvée, PHF Type III
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisation vers 3 ans pour un état intersexué.

- Histoire : Née à 2.340 g. Grossesse gémellaire. Constatation d'un intersexe : déclaration de sexe féminin. A un âge indéterminé l'enfant est hospitalisée dans sa région d'origine : laparotomie concluant à l'absence d'OGI, et sexe chromatinien négatif ; modification de l'état civil dans le sens masculin. Mais la mère élève l'enfant en fille et l'appelle de son prénom féminin. Aucun épisode grave dans l'enfance ; coqueluche et varicelle bien supportées. A 3 ans, le centre de PMI demande l'hospitalisation à Lyon.

- Ant. familiaux : enfant adultérin ; la jumelle est normale, de même qu'un frère et une soeur aînés. Les parents ne sont pas réputés consanguins. De leur mariage respectif, ils ont en outre, chacun une nombreuse descendance, où l'on note des décès en bas âge, des débiles mentaux ; un enfant considéré comme garçon serait également intersexué. Enfin, si le père est en BS, la mère elle, est débile mentale, mal-entendante et éthylique.

- Examen : 3 ans 1 mois- 91,5 cm (taille sub-normale) 14 250 g (+ 0,5 DS/T). Intersexe de type III sans gonades palpables ; OGE pigmentés. Pas de pilosité anormale. Débilité mentale. TA à 9. Age osseux très maturé de 8 ans 2 mois (environ + 10 DS).

- L'expertise est menée en 2 mois :

Dans les conditions de base : 17 CS jusqu'à 13,2 mg/j, KGS jusqu'à 27 et 17 OHCS à 0,8. CSR bas à 5,77 mg/m2/j.
Sous ACTH, les 17 CS s'élèvent à 24,6 mg/j, les KGS à 84,2 et les 17 OHCS à 3. Le CSR s'élève franchement à 25,32 mg/m2/j. (pertes légères).
L'enfant perd 800 g, la fuite de Na urinaire passe de 85 à 155 mEq/j.

En régime normal le Nae est normal-faible à 48,2 mEq/kg et l'ASR légèrement élevé à 127 µg/j.

Au bout de 7 jours de régime sans sel, bien supporté, le Nae est peu abaissé à 47,2 mEq/kg et l'ASR très accru à 310 µg/j.
Chromatographie des 17 CS : déficit en 21-hydroxylase.
Sexe chromatinien féminin.
FSH légèrement supérieur à 5 US.

En somme : déficit léger en 21 hydroxylase. Perte de sel potentielle.

2 - LE TRAITEMENT débute à 3 ans 3 mois ; il est purement freinateur.

a) Initiation avec cortancyl 25 puis 12,5 mg/j. En une semaine on réduit la posologie à 7,5 mg/j. Puis on pratique l'intervention plastique sous cortisone et sel.

b) Par la suite le cortancyl est poursuivi à 7,5 mg/j puis 10 mg/j jusqu'à 4 ans (prescription suivie plus ou moins régulièrement au début), puis 5 et 4 mg/j jusqu'à 5 ans 1/2. On le remplace alors par l'hydrocortisone per os 10 mg/j jusqu'à 6 ans 3 mois puis 15 mg/j (car on note alors une défreination).

Bon état clinique. Placement momentané en maison de repos, puis retour en famille. On note des troubles caractériels améliorés par le traitement corticoïde mais nécessitant l'adjonction secondaire de sédatifs. L'enfant peut fréquenter l'école maternelle.

Sous l'angle biologique les 17 CS oscillent entre 1,2 et 2,3 et les KGS de 6 à 11. L'AO est stabilisé puisqu'il ne vieillit que de 9 mois en 2 ans 9 mois ; la taille est légèrement retardée mais acceptable.

L'augmentation de l'hydrocortisone à 6 ans 3 mois est justifiée par une défreination temporaire. Mais peu après l'enfant décède à domicile dans des circonstances imprécisées.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic vers 3 ans malgré l'intersexe. Le milieu familial est très défavorable. Evolution pourtant favorable avec bonne freination de l'AO et réduction sensible de son écart avec l'AS.

b) perte de sel potentielle avec bonne élévation de l'ASR en régimé désodé sans manifestation clinique.

c) PHF type III - diagnostic erroné dans la petite enfance, dans un autre centre hospitalier. Intervention dès le diagnostic établi à 3 ans 3 mois : vulvoplastie (l'orifice vaginal admet une bougie n° 7) et clitoridectomie (Pr. Ag. DAUDET). Bon résultat.

d) Débilité mentale notée, avec troubles caractériels. Le milieu familial déterioré et la prématurité peuvent en supporter la responsabilité.

4 - EN SOMME

Fille atteinte d'HSC avec PHF type III, sans perte de sel patente. Evolution satisfaisante jusqu'à 6 ans 3 mois ; augmentation alors du traitement pour défreination récente. Correction chirurgicale faite avec un bon résultat. Décès à domicile à 6 ans et demi dans des conditions imprécises. Domicile assez éloigné de Lyon. Conditions familiales très défavorables.

Observation N° 40

Dossier : 6364 Professeur JEUNE

NOM : GUY... Sylvie

Date de naissance : 26.12.61

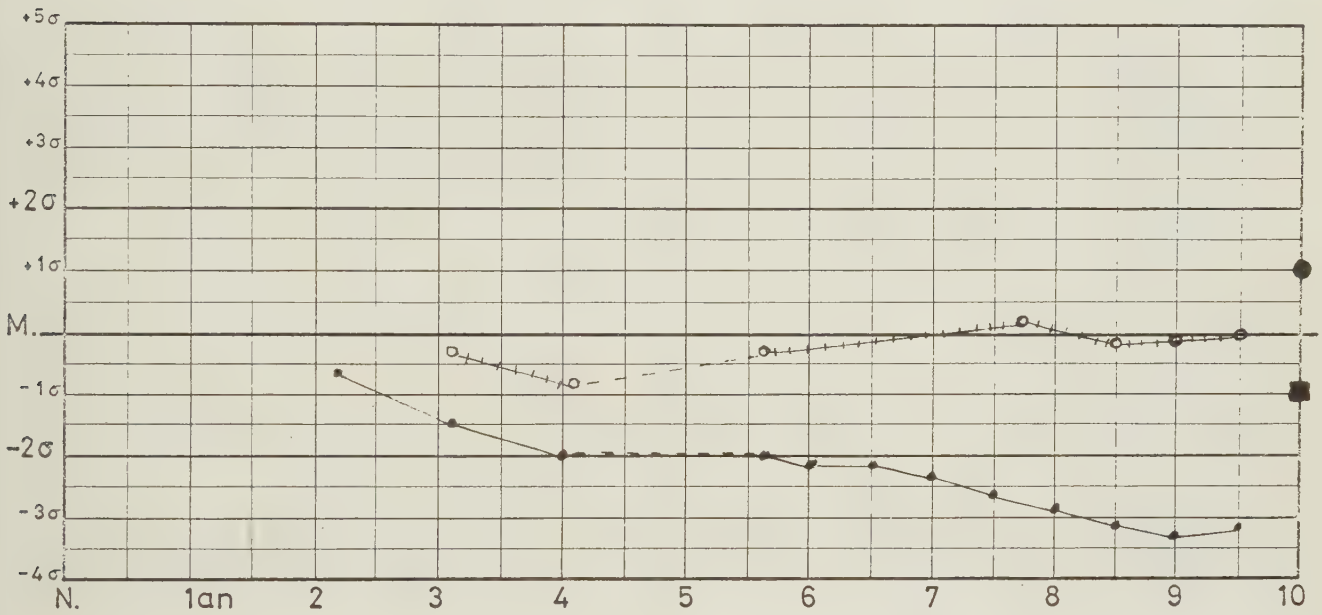
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 09.02.65

Age à l'époque : 3 ans 1 mois

Recul : 5 ans 4 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel moyenne présumée, PHF Type II
Déficit en 21 hydroxylase.



I - DIAGNOSTIC : Porté hors de Lyon à la période néo-natale devant un syndrome de Debré-Fibiger. Transfert vers 3 ans pour surveillance évolutive et correction chirurgicale du PHF.

- Histoire : Née à terme. 3300 g. constatation d'une hypertrophie clitoridienne. Hospitalisation peu après pour vomissements, conduisant au diagnostic d'HSC avec perte de sel (Dr. THEVENON). Transfert dans un centre hospitalier du Nord-Est : à sa sortie, à 5 mois l'enfant reçoit cortisone per os 50 mg/j, sel supplémentaire et une injection quotidienne de syncortyl. Quelques épisodes d'infection urinaire sont traités par Rufol. Nouvelle hospitalisation à 2 ans et réajustement du traitement : cortisone per os 75 mg un jour et 50 mg les deux jours suivants et syncortyl une injection hebdomadaire ; l'enfant aime le sel. Pas d'épisode de décompensation. Transfert à Lyon l'année suivante.

- Ant. familiaux : parents en BS (1,67 - 1,65). Le frère aîné est décédé à 15 jours d'un syndrome de Debré-Fibiger. 1 autre frère et 1 soeur en BS.

- Examen : 3 ans 1 mois. 88,5 cm (+ 1,5 DS). 14,100 kg (+ 1 DS/T). PHF type II. TA à 11. Maturation osseuse sub-normale (2 ans 9 mois). Bon état clinique.

- Expertise réduite. Avec 50 mg de Cortisone par jour et sel supplémentaire, les 17 CS sont autour de 4 mg/j et les KGS entre 9 et 18 mg/j au début du séjour hospitalier, comme cela est souvent constaté.

2 - POURSUITE du traitement avec glucocorticoïdes et sel.

a) Réalisation de la plastie des OGE à 3 ans 2 mois, sous traitement triple. Suites simples. L'enfant quitte l'hôpital peu après.

b) Par la suite l'enfant est vue épisodiquement. Le traitement comporte :

- sel à volonté
- cortisone per os 50 mg/j jusqu'à 6 ans, puis hydrocortisone abaissée de 40 à 20 mg/j en un mois, jusqu'à 7 ans et demi ; puis cortancyl 5 mg/j jusqu'à 8 ans et demi. On conseille alors d'abaisser à 4 mg/j.

Cliniquement l'évolution est assez simple, mais on note autour de 6 ans un aspect légèrement cushingoïde et l'existence de douleurs abdominales épisodiques. Par la suite, l'enfant a la coqueluche, à 6 ans et demi (bien supportée sans augmentation du traitement) une décompensation de cause imprécise vers 8 ans (recharge en sel IV), quelques épisodes infectieux urinaires (ou plus exactement une dysurie) traitée par Rufol.

Mais progressivement, la taille s'infléchit alors que l'AO reste normal. La TA oscille de 9,5 à 11. Le développement intellectuel semble normal. Les contrôles biologiques sont rares, dans l'ensemble témoins d'une freination satisfaisante.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal : L'enfant n'est vue qu'à 3 ans et son état statural et osseux est alors assez bon. L'évolution reste assez simple par la suite, mais l'état statural n'est pas satisfaisant, peut être le témoin d'un surdosage cortisonique prolongée?

b) La perte de sel est probablement moyenne : syndrôme de Debré-Fibiger constaté à la période néo-natale. Besoins en sel assez modérés dans la seconde enfance. Néanmoins, l'arrêt assez précoce des minéralo-corticoïdes et l'administration du sel "à volonté" au même moment, à 3 ans, peuvent avoir favorisé un surdosage cortisonique (en accentuant la défreination spontanée).

c) PHF Type II noté dès la naissance. Intervention correctrice à 3 ans 2 mois (Dr. JAUBERT DE BEAUJAU) : vaginoplastie, clitoridectomie.
Ultérieurement, il est noté une fusion postérieure des grandes lèvres, et il est prévu une réintervention post-pubertaire.

d) Dysurie, sans preuve bactériologique d'infection urinaire. On peut invoquer une simple origine mécanique.

e) Développement psycho-intellectuel normal, CMI à 9 ans.

4 - RESULTATS (juin 1970)

Fille de 8 ans et demi dont le traitement par cortancyl va être allégé de 5 à 4 mg/j, sel à volonté. TA à 10. Maturation osseuse normale, mais nanisme faisant réserver le pronostic de taille définitive. Les parents sont de taille normale.
Réintervention prévue sur les OGE.
Scolarité normale. Vit en milieu familial. Domicile éloigné de Lyon.

Observation N° 41

Dossier : 6858 Professeur JEUNE

NOM : BUS... Raymond

Date de naissance : 26.06.64

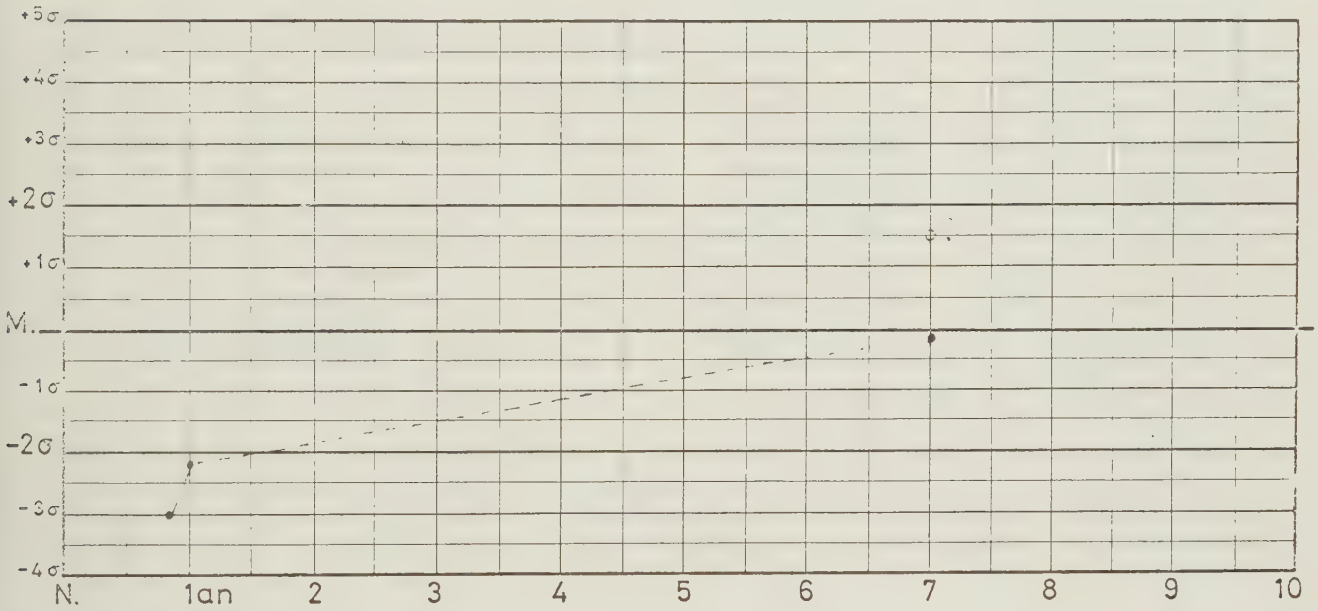
Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 21.04.65

Age à l'époque : 10 mois

Recul : 3 mois (Perdu de vue)

Diagnostic : HSC, perte de sel sévère prouvée, collapsus néo-natal
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisé à Lyon à 10 mois pour confirmation du diagnostic d'HSC, et expertise d'une hématurie constatée au cours du traitement.

- Histoire : Né à terme. 3.200 g. Grossesse normale. Vomissements apparus au 12ème jour. Hospitalisation à 3 semaines pour déshydratation aigüe (Dr. CHEVALLIER) = 2.900 g (-9 %). OGE normaux. TA à 10. Ionogramme sanguin d'ISA (Na : 120 - K : 9,6). Diagnostic d'HSC probable (confirmé par des 17 CS à 2 mg/j) et traitement immédiat.

- Ant. familiaux : Parents en B.S. Une soeur en bonne santé. Un frère décédé à 28 jours "d'hémorragie cérébrale".

- Traitement entrepris d'emblée : sel, syncortyl IM, puis percortène retard 25 mg tous les 15 jours, cortisone IM 25 mg par jour. A 4 mois, constatation d'un syndrome de Cushing et d'une HTA à 12 (17 CS à 0,4 ; KGS à 8,1 ; 17 OHCS à 4,6 mg/j). Existence aussi d'hématuries : cortisone espacée tous les 3 jours. Arrêt des corticoïdes entre 7 et 9 mois pour confirmation du diagnostic sous régime hypersalé : 17 CS à 2,6 mg/j ; KGS à 11 ; 17 OHCS à 0,1 ; chromatographie des 17 CS compatible avec le déficit en 21-hydroxylase. Reprise du syncortyl seul à 9 mois. Varicelle avec pneumopathie, sans décompensation, puis mutation à Lyon.

- A l'arrivée à Lyon : 10 mois. 65 cm (- 3 DS). 6.400 g (- 3 DS). TA à 8,5. Hypotonie. AO entre 1 et 2 ans.

- Reprise de l'expertise sous régime hypersalé simple : CSR à 3,5 mg/m2/j passant à 6,1 sous ACTH, avec augmentation des 17 CS et des KGS urinaires (x 2). Ceux-ci augmentent aussi après Métopirrone.
  ASR à 44 µg/j avec 4 g de sel, pool sodé normal faible à 61 mEq/kg. Avec 2 g de sel, ASR à 55,5 perte de poids et sodium échangeable abaissé à 47,5 mEq/kg.
  Bactériurie traitée et guérie. UIV normales.

- En somme : Déficit sévère en 21-hydroxylase. Phase de surcharge thérapeutique avec, à 4 mois, Cushing, HTA, freination notable de la croissance, fréquente à cet âge. Hématurie transitoire, peut-être d'origine infectieuse urinaire.

2 - REPRISE DU TRAITEMENT A 1 AN : la taille est alors à - 2,2 DS.

L'enfant quitte Lyon peu après avec sel 3 g/j - Syncortyl 2,5 mg et Cortisone 25 mg, l'un et l'autre deux fois par semaine. Il est suivi depuis hors de Lyon (Dr. CHEVALLIER). Au cours de l'évolution ultérieure, il est rapporté :

a) Une phase transitoire de traitement par Florinef seul : la constatation d'une défreination fait rapidement interrompre ce mode de traitement.

b) L'arrêt du traitement de la perte de sel, depuis plusieurs années maintenant. L'enfant ne reçoit plus alors que de l'Hydrocortisone per os.

3 - ACTUELLEMENT (juin 1971).

Garçon de 7 ans traité avec 27,5 mg d'Hydrocortisone (Dr. CHEVALLIER). Taille normale (1,19). Poids normal (23 kgs). Age osseux de 8 ans environ (+ 1,5 DS).
Bonne scolarité. Doit entrer au cours élémentaire.

Observation N° 42

Dossier : 7052 Professeur JEUNE

NOM : CHA... Patricia

Date de naissance : 16.02.65

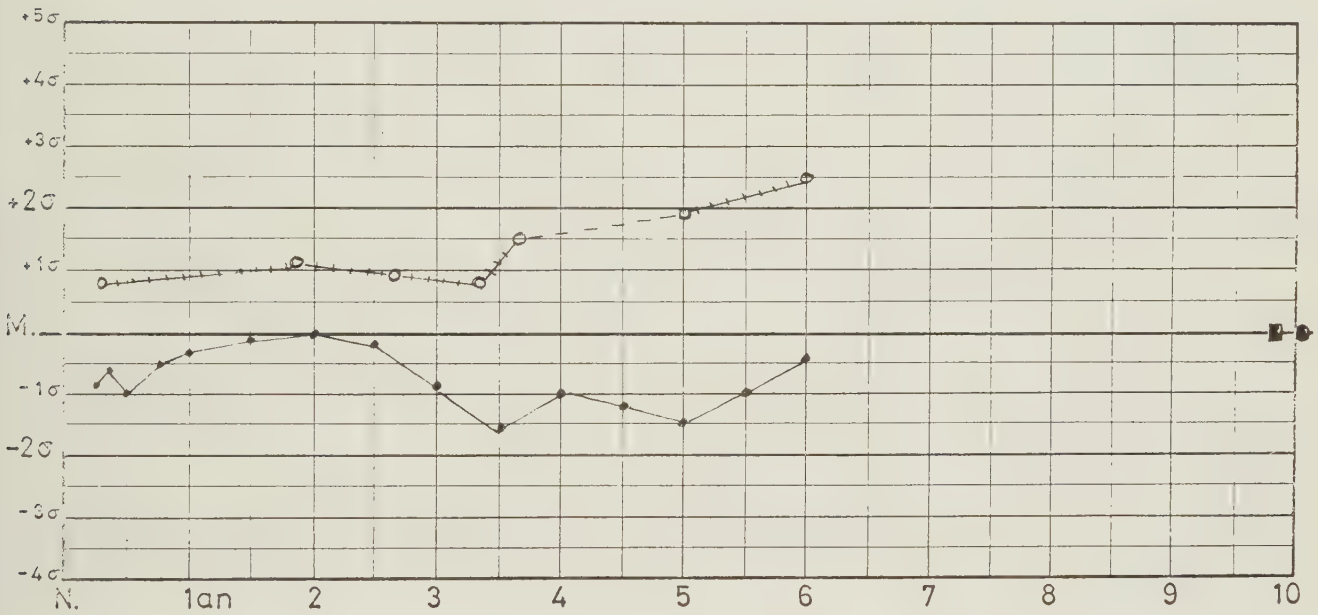
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 09.06.65

Age à l'époque : 4 mois

Recul : 5 ans 8 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel assez sévère prouvée, PHF Type III
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisée à 4 mois, en provenance d'un hôpital de la région pour une athrepsie considérée comme d'origine rénale.

- Histoire : Née à terme. 3.700 g. Vomissements précoces. A 3 mois : vomissements noirâtres et collapsus : hospitalisation dans la région ; kaliémie à 10,2 - azotémie à 2,65 et réserve alcaline à 5 vol. %. Rééquilibration I.V., corticothérapie d'urgence (non renouvelée). Radiographie d'estomac négative. 2 UIV non interprétables. Malformation des OGE notée. Transfert à Lyon au bout d'un mois.

- Ant. familiaux : Parents en bonne santé, non consanguins (1,72 - 1,60). Une soeur en bonne santé. Aura une autre soeur en bonne santé.

- Examen : 4 mois. 4.160 g. 58,5 cm. Athrepsie, teint gris. Intersexe type III. Gonades non perçues. TA à 9. Suspicion d'HSC et mise en route immédiate d'un apport salé complété au début par Syncortyl IM.

- Expertise : sous régime hypersalé. 17 CS jusqu'à 7,6 - KGS jusqu'à 29,7 et 17 OHCS à 0,5 mg/j. CSR à 10 mg/m2/j, plutôt abaissé (8,1) sous ACTH.
ASR à 38 µ g/j avec 4 g de sel, inchangé (36) avec 2 g de sel alors que les poids est stationnaire.
Chromatographie des 17 CS : déficit en 21-hydroxylase.

A 3 ans 8 mois, avec cortancyl 2 mg/j et sel 2 g/j, activité rénine nettement élevée à 107 ng/ml/mn.

Donc déficit en 21-hydroxylase avec perte de sel assez sévère.
Sexe chromatinien féminin à l'arrivée. Génitographie à 7 mois et demi et 3 ans 4 mois : la seconde imprègne le vagin ; chaque fois, image d'urèthre double, confirmée à l'inspection du SUG.

2 - LE TRAITEMENT DEBUTE A 4 MOIS

Correction seule de la perte de sel pendant un mois, puis introduction de la cortisone IM : 100, 75, 50 puis 25 mg/j ; sel 3 à 4 g/j et syncortyl 2,5 mg tous les 2 jours. Adjonction systématique de potassium. 17 CS et KGS normalisés en 15 jours.

a) De 5 mois à 3 ans 2 mois, triple association :

- Cortisone IM vite espacée tous les 4 jours ; remplacée à 7 mois et demi par hydrocortisone per os 5 mg/j jusqu'à 2 ans, puis une défreination fait préférer cortancyl 2 mg/j.
- Allègement progressif du traitement de la perte de sel : arrêt momentané du Syncortyl à 6 mois (HTA à 12), puis reprise un mois plus tard : 2,5 mg tous les 8 jours, puis tous les 15 jours, trois semaines, tous les mois et arrêt à 3 ans 2 mois. Sel réduit progressivement de 4 à 2 g/j en fonction de la prise de poids.

Bon état au début. Rendue à sa famille à 8 mois. Position debout à 10 mois. Marche à 1 an 2 mois. Par la suite, on notera un léger Cushing ; TA toujours entre 8 et 9,5. Par contre, défreination biologique, entre 1 an et demi et 2 ans, faisant augmenter les glucocorticoïdes, et aussi à la fin de cette période (17 CS : 2 à 3,6 et KGS : 6,6 à 20).

Dans l'ensemble la maturation osseuse est en avance d'1 DS sur la taille.

Incident de traitement : paralysie du sciatique poplité externe gauche, probablement secondaire aux injections IM : massages puis plâtres de redressement. Rares épisodes infectieux. Pas d'infection urinaire.

b) Pendant 6 mois, suppression des minéralocorticoïdes

- Poursuite du Cortancyl 2 mg/j et du sel 2 g/j.
- Plastie des OGE pendant cette période.
- Constatation d'une défreination constante (17 CS 4 à 6,5 et KGS : 15 à 35). Noter la stagnation staturale et la maturation osseuse rapide.

c) A 3 ans 8 mois : réintroduction d'un minéralocorticoïde.

- Sel transitoirement augmenté et Florinef 50 puis 100 γ/j poursuivi jusqu'ici (sauf courte période à 50 γ autour de 4 ans et demi).

- Cortancyl 2 mg/j, remplacé à 5 ans par hydrocortisone per os : 7,5 puis 10, puis 12,5 mg/j.

Meilleure freination jusqu'à 4 ans et demi (17 CS : 1,5 à 2 et KGS 5,7 à 8,2). Enfant moins assoiffée. Puis, à nouveau défreination ; mais noter l'évolution parallèle de la taille et de l'AO, l'écart se maintenant à 3 DS.
Intervention orthopédique et ablation des amygdales et des végétations ici.

- NOTES PARTICULIERS

a) Diagnostic à 4 mois : athrepsie, troubles hydro-électrolytiques pseudo-néphropathiques. Evolution sans incident, majeure ensuite, mais difficultés transitoires liées à la perte de sel. Défreination actuelle incitant à augmenter les glucocorticoïdes.

b) Perte de sel assez sévère : clinique et biologique. Surcharge à 6 mois.
Perte de sel non compensée autour de 3 ans et demi (et peut-être aussi vers 4 ans et demi). Meilleur équilibre actuel. Noter l'absence d'ISA.

c) FHF de type III. Echec de la 1ère génitographie à 7 mois et demi. Correction réalisée vers 3 ans 8 mois (Pr. Ag. MOLLARD) : enfouissement du clitoris et ouverture du SUG. Cavité vaginale normale.

d) Malformation uréthrale : 2 conduits distincts joignent la vessie au SUG, l'un plus en avant et plus à droite que l'autre. Absence d'infection urinaire vérifiée au cours de l'intervention et par la suite.

e) Pas de difficultés psychologiques : Suit l'école maternelle normalement. A toujours vécu dans sa famille.

f) Complication iatrogène : paralysie du SPE gauche vers 7 mois. Traitement difficile par massages, traitement orthopédique, puis ténotomie du tendon d'Achille (à 4 ans 3 mois).

- RESULTATS ACTUELS (février 1971).

- Fille de 6 ans, traitée avec Hydrocortisone per os 12,5 mg/j, sel 2 g et Florinef 100 γ . Légère défreination. TA à 10.
- OGE féminins. Suit l'école maternelle. Séquelle de paralysie du SPE gauche.
- Taille normale, mais maturation osseuse excessive faisant réserver le pronostic de taille définitive. Les parents sont de taille normale.

Observation N° 43

Dossier : FR 3568 Professeur FRANÇOIS

NOM : MAR... Oréana

Date de naissance : 25.10.65

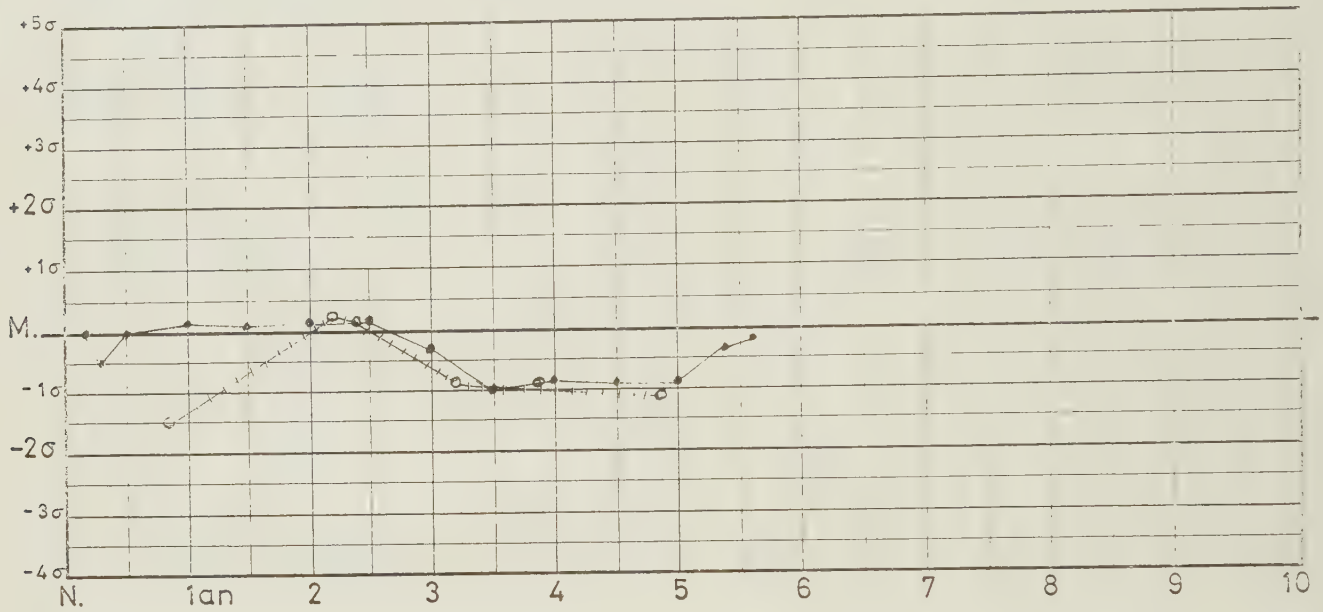
Sexe: Féminin

Date de la 1ère admission : 25.10.65

Age à l'époque : 1er jour

Recul : 5 ans 7 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel très sévère prouvée, PHF Type IV
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Transfert en pédiâtrie dès la naissance, pour état intersexué.

- Histoire : Née à terme. 4.000 g. Constatation d'un intersexe. Grossesse normale.

- Ant. familiaux : Père et mère cousins "germains". Un fère aîné mort-né. Puis une grossesse extra-utérine.

- Examen : Nouveau-né. Faciès infiltré. Intersexe type IV. Gonades non perçues. Pigmentation des OGE.

- Expertise : Ionogramme sanguin normal. Na/k urinaire : 2,5. Infection urinaire. Sexe chromatinien féminin (40 % de corps de Barr). Caryotype normal : 46, XX.
Au 10° jour : 17 CS à 4 mg/j - KGS à 14 - 17 OHCS indosables. L'ACTH ne modifie guère ces chiffres (augmentation légère). CSR sous ACTH, bas à 4 mg/m2/j. ASR bas à 8,9 µg/j alors que le pool sodé est abaissé de 25 % (58 mEq/kg). Chromatographie des 17 CS : déficit en 21-hydroxylase. Ce déficit est donc très sévère. A 1 an 7 mois, arrêt du traitement et 2 g de sel = ASR bas à 16 µg/j (ou 35 µg/m2/j).
A 2 ans 2 mois : gynécographie imprégnant le vagin et l'utérus.

2 - DEBUT DU TRAITEMENT A 3 SEMAINES : (vomissements, perte de 10 % du poids, pâleur).

Induction avec Cortisone IM 50 mg/j puis 25 mg/j; sel 3 g/j, puis Syncortyl 2,5 mg tous les 3 jours. Pas d'amélioration nette de l'état. Introduction de potassium, augmentation du sel à 4, puis 5 g et du syncortyl à 2,5 mg/j. Rôle possible de l'infection urinaire dans cette résistance. 17 CS et KGS normalisés en 3 semaines.

a) Triple association pendant quelques mois

- Cortisone IM, espacée progressivement jusqu'à 25 mg tous les 5 jours, à 5 mois.

- Sel 5 g/j et Syncortyl 2,5 puis 2 mg/j. A 3 mois : implant de 250 mg. Une HTA à 12 fera ensuite arrêter progressivement le sel.
Bon état clinique et biologique. Guérison de l'infection urinaire.

Départ en pouponnière à 5 mois et demi (Dr. CARRON).

b) De 7 mois à 2 ans 2 mois, traitement par glucocorticoïde et sel.

- Réintroduction du sel 1 puis 2 g par jour (4 mois après l'implant).
- Cortisone IM maintenue à 25 mg tous les 5 jours (tous les 4 jours entre 8 et 10 mois).

Quelques incidents infectieux : otite, gastro-entérite fébrile, varicelle avec crise d'insuffisance surrénale aigüe inaugurale. Vers 1 an 4 mois, la constatation d'une tendance à l'obésité fait réduire le sel : légère défreination qui se maintient ensuite malgré la reprise du sel.
Finalement à 2 ans 2 mois, on constate une défreination franche (17 CS à 7 - KGS à 54,9). L'enfant devient abattue, assoiffée. On décide alors la reprise du Syncortyl.
Notons la progression de l'AO au cours de ces quelques mois.

c) Depuis l'âge de 2 ans 2 mois, reprise de la triple association :

- Sel 2 g/j ; Syncortyl en moyenne 1 à 2 mg/j (injections espacées de 5 mg) jusqu'à 5 ans 7 mois. Puis passage au Florinef per os 50 γ/j.

- Augmentation de la Cortisone IM pendant 3 mois (25 mg tous les jours, puis tous les 2 jours), puis passage à l'Hydrocortancyl 2 puis 3 puis 4 mg/j jusqu'à 3 ans 2 mois. La constatation d'une surfreination clinique et biologique fait alors réduire à 3 mg/j, puis préférer l'Hydrocortisone 15 mg/j per os.

L'intervention sur les organes génitaux externes, une insuffisance surrénale aigüe et une infection urinaire, la coqueluche (bien supportée), une autre insuffisance surrénale aigüe par diarrhée, marquent cette période.

Une légère défreination est constatée au cours des derniers mois, mais notons la parfaite correspondance entre AS et AO depuis la réintroduction d'un minéralocorticoïde (Il manque un contrôle récent de l'AO).

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal par l'intersexe. Expertise avant la décompensation. Evolution troublée par d'assez nombreux incidents infectieux, mais remarquablement bonne sous l'angle statural et osseux.

b) Perte de sel très sévère avec ASR abaissé au cours d'un déficit sodé patent à la période néo-natale. Plusieurs insuffisances surrénales aigües au cours d'infections. Parallèlisme de l'AO et de l'AS depuis la réintroduction des minéralo-corticoïdes (interrompus de 7 mois à 2 ans 2 mois).

c) PHF type IV. Gynécographie permettant d'imprégner le vagin à 2 ans 2 mois. Enfouissement clitoridien et périnéoplastie à 2 ans 4 mois (Pr. Ag. DAUDET) : la cavité vaginale admet une bougie n° 10. Suites simples.

d) Infection urinaire constatée à la période néo-natale, source de difficultés d'équilibration à cette époque ; traitée et guérie. Récidive post-opératoire à 3 ans 3 mois, avec crise d'insuffisance surrénale aigüe, à nouveau guérie. Mais persistance actuelle d'une énurésie. Ces troubles sont peut-être liés à la brièveté de l'urèthre.

e) Aucune difficulté psycho-intellectuelle. Séjour en pouponnière entre 5 et 11 mois ; puis séjour en famille. Fréquente l'école maternelle sans difficulté.

4 - RESULTATS ACTUELS (mai 1971)

- Fille de 5 ans 7 mois traitée par Hydrocortisone per os 15 mg/j, sel 2 g et Florinef 50 γ. Défreination récente.
- Très bon état statural et osseux (sous réserve de l'AO, qui date de 8 mois). Organes génitaux externes féminins. Enurésie.
- Aucun problème psycho-intellectuel. Va à l'école maternelle.

Observation N° 44

Dossier : FR 3447 Professeur FRANÇOIS

NOM : FLA... Stéphane

Date de naissance : 12.07.65

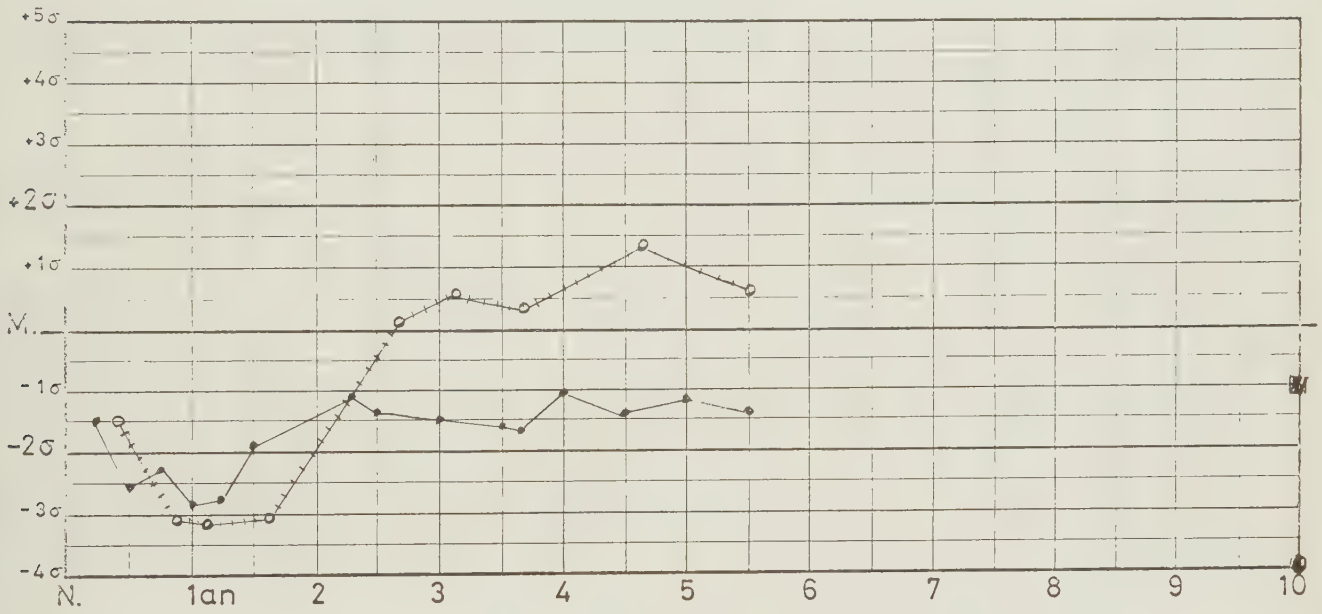
Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 27.10.65

Age à l'époque : 3 mois 1/2

Récul : 5 ans 6 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel très sévère prouvée, collapsus néo-natal
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Transféré à Lyon à 3 mois 1/2 pour HSC probable.

- Histoire : Naissance au voisinage du terme. 3.120 g. Forceps pour "souffrance foetale". Vomissements apparus au 11ème jour. Hospitalisation d'urgence au 16ème jour pour déshydratation aigüe 2.800 g (- 10 %), vomissements et diarrhée et rechute des troubles après la réanimation initiale. Collapsus à 1 mois : natrémie à 127, kaliémie à 7,4 ; radiographies d'estomac normales ; 17 CS à 5,4 mg/j. Traitement avec recharge en sel, Percortène IM épisodique ; Cortancyl 3 mg/j à partir de 3 mois, puis transfert à Lyon.

- Ant. familiaux : 1er né de parents en bonne santé, non consanguins. Pas d'autre enfant jusqu'ici.

- Examen : 3 mois et demi. 3.620 g. 55 cm. Hypothrophie. Testicules perçus. TA à 7. Ionogramme sanguin normal. Perte de sel urinaire. Anémie.

- Expertise : entre 10 et 15 jours après l'arrêt des corticoïdes avec 4 g de sel : 17 CS 3,7 mg/j ; KGS : 15 - 17 OHCS < 0,01.
CSR faible à 9,4 mg/m2/j (7,36 sous ACTH).
ASR faible à 37,5 µg/j avec pool sodé légèrement abaissé à 62,5 mEq/kg.
Chromatographie des 17 CS : déficit en 21-hydroxylase ; ce déficit est donc très sévère.

2 - LE TRAITEMENT est réadapté vers 4 mois :

Réinduction avec Cortisone IM 50 puis 25 mg/j, sel 4 g/j et Syncortyl 2,5 mg/j. Adjonction de potassium au 10ème jour (polyurie, poids stationnaire). 17 CS et KGS normaux au 15ème jour et reprise de 600 grammes. TA à 9.

a) Jusqu'à 1 an 7 mois : traitement comme un déficit sévère :

- Cortisone IM rapidement espacée à 25 mg tous les 2, 3, 4 puis 5 jours (pendant un mois, à 1 an 3 mois, surdosage par erreur : 250 mg tous les 5 jours).

- Syncortyl IM 2,5 mg/j puis tous les deux jours jusqu'à 7 mois, avec sel 4 puis 5 g/j. Implant de 150 mg à 7 mois ; et reprise du Syncortyl dès 9 mois : 2,5 mg tous les 4, puis tous les 5 jours. Le sel est réduit à 2 g à 1 an (prise de poids, HTA à 10 1/2 - 11).

Période marquée par une infection urinaire et une otite vers 5 mois, traitées et guéries. Rares épisodes infectieux bénins ensuite. Bon état clinique avec note cushingoïde. Placé 5 mois en pouponnière (Dr. CARRON), puis rendu à sa famille à 1 an 2 mois. Marche à 1 an et demi 17 CS toujours inférieurs à 0,5. Retard parallèle de l'AO et de l'AS (- 2 à - 3 DS).
Donc surfreination légère.

b) à partir de 1 an 7 mois : diminution progressive des minéralocorticoïdes ("du fait de la secrétion endogène non négligeable").

- Syncortyl réduit de moitié : 2,5 mg tous les 10 jours. Le sel est lui-même réduit à 1 g/j à 2 ans, puis augmenté à 3 - 4 g/j à partir de 3 ans 3 mois jusqu'à 4 ans 1/2.

- Cortisone I.M. inchangée, 25 mg tous les 5 jours et remplacée à 2 ans 3 mois par Hydrocortancyl 2 mg/j.

On note progressivement la disparition de l'aspect cushingoïde. Mais cette période est troublée par une ISA grave à 3 ans 1 mois, au cours d'une infection ORL (perte de 1.500 g, - 11 %, douleurs abdominales, TA à 9, ionogramme sanguin typique) ; 2 autres épisodes identiques, moins alarmants, sont relevés. La TA reste toujours normale de 9 à 10,5. Augmentation légère mais constante des 17 C.S. (0,8 à 1,8) et des KGS (5 à 10) ; la défreination devient même franche entre 4 ans et 4 ans 1/2 , et l'on note alors des crises de pâleur avec cernes oculaires. Pendant cette période, l'AO gagne 4 DS, l'AS n'en gagnant qu'à peine 1. On peut affirmer la spoliation saline chronique non compensée (et sans surdosage cortisonique). Effet favorable de l'augmentation du sel à 3 ans 3 mois.

c) à 4 ans 1/2, le traitement de la perte de sel est augmenté :

- le Syncortyl est doublé : 5 mg tous les 10 jours, remplacé à 5 ans 1/2 par Florinef 25 γ/j

- De leur côté, les glucocorticoïdes sont augmentés à partir de 4 ans 9 mois : 2 à 3 mg d'Hydrocortancyl par jour en alternance, puis 3 mg par jour à 5 ans 1/2.

Freination biologique meilleure qu'au cours des 6 mois précédents. TA entre 9 et 10 1/2. Beaucoup de facteurs interviennent ensemble : noter à la fois l'horizontalisation des courbes et la stabilisation de l'écart entre les 2 courbes. Il est trop tôt pour juger de l'effet de la posologie actuelle du Florinef.

- POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic incertain jusqu'à 4 mois malgré le début néonatal (il s'agit d'un garçon). Déficit sévère prouvé biologiquement à cette date, après transfert à Lyon.
Surdosage thérapeutique jusque vers 1 an 1/2. Mais c'est surtout la perte de sel qui est la source de difficultés.

b) Perte de sel très sévère : collapsus néo-natal, ASR faible en état de spoliation sodée.

Phase de perte de sel non compensée entre 1 an 7 mois et 4 ans 1/2 : caractéristique marquée cliniquement par la tendance aux vomissements et par une ISA sévère à déclenchement infectieux, marquée aussi par la maturation osseuse très rapide.
Pas de surdosage cortisonique concomittent.

Redressement de la situation depuis la réaugmentation des minéralocorcicoïdes. Leur modification récente ne peut pas être appréciée quant à ses effets.

c) Infection urinaire vers 5 mois, sans récidive après guérison rapide. Quelques rares infections.

d) Le développement psycho-intellectuel n'est pas satisfaisant, pour des raisons mal définies : forceps à la naissance, absence d'éveil psychomoteur à 3 mois (période mal équilibrée) marche à 1 an 1/2, P.C. parallèle à l'AS. Retard de langage à 2 ans 1/2. Actuellement considéré comme un débile moyen, placé en externat pour débiles profonds faute de meilleur équipement local. Les parents sont de milieu social modeste.

' - RESULTATS ACTUELS (Avril 1971)

Garçon de 5 ans 9 mois, traité avec Hydrocortancyl 3 mg/j, sel 4 g/j, et Florinef 25 γ /j (introduit récemment). TA à 10 1/2. AO en avance de 2 DS sur la taille. Les parents sont petits. Débile moyen.

Observation N° 45

Dossier : 7989 Professeur JEUNE

NOM : DUL... Pascale

Date de naissance : 27.05.54

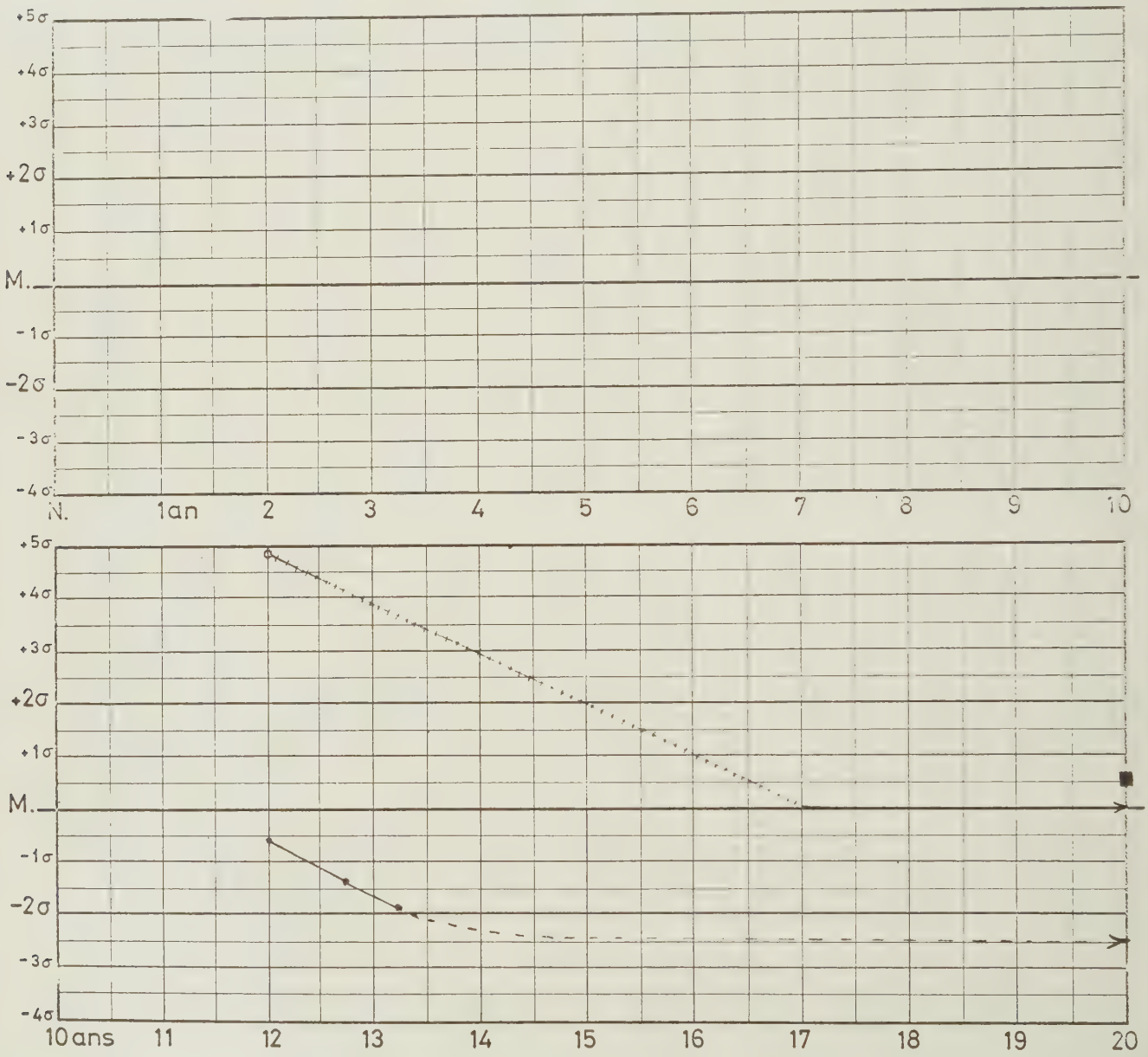
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 27.05.66

Age à l'époque : 12 ans

Recul : 1 an 6 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel potentielle prouvée, PHF Type II
Déficit en 21 hydroxylase.



TAILLE : ●———●

MATURATION : o-+-+-+-+-o

TAILLE PÈRE : □ MÈRE : ○

exprimés en écart à la moyenne (σ) selon l'âge et le sexe génétique.

1 - DIAGNOSTIC : porté hors de Lyon à 8 ans devant un intersexe.
Transfert à 12 ans pour surveillance et correction chirurgicale.

- Histoire : Née au voisinage du terme. 3 500 g. Intersexe : déclaration de sexe masculin et élevage comme tel jusqu'à 8 ans ; aucun phénomène notable dans la petite enfance. A 8 ans, diagnostic d'HSC porté ; modification du sexe légal à cet âge, et traitement par Dectancyl 0,5 mg/j. La puberté se serait manifestée ultérieurement : pubarche à 9 ans, teelarche à 10 ans, menarche à 11 ans 1/2.
Découverte d'une scoliose à 9 ans 1/2 : rééducation. Transfert à Lyon à 12 ans.

- Ant. familiaux : Parents en bonne santé, sans notion de consanguinité. Père assez grand (1,76). Un "frère" aîné porteur d'un intersexe, avec plastie chirurgicale dans le sens masculin. 2 frères en bonne santé. 2 autres soeurs en bonne santé. 1 fausse-couche.

- Examen : 12 ans. 1,45 (-0,3 DS). Puberté accomplie. Soudure complète des épiphyses. Bon état général. Intersexe type II sans gonades palpables.

- Expertise : menée 2 mois après l'arrêt du traitement : 17 C.S. à 12 mg/j ; KGS à 56 ; 17 OHCS à 1,58 ; PGT à 23, 9 mg/j ; 11 céto-PGT à 10,9. Tous ces chiffres sont multipliés par 2 à 3 sous ACTH et après Métopirone,
CSR à 6,57 mg/m2/j (sans pertes) dans les conditions de base, passant à 15, 2 mg/m2/j sous ACTH.
ASR à 115 µg/j. (88 µg/m2) en régime normal, avec pool sodé un peu faible à 38,5 mEq/kg. le régime sans sel diminue le poids, le pool sodé global et relatif (36,4 mEq/kg), l'ASR augmentant alors notablement jusqu'à 198 µg/j. (153 µg/m2).
Chromatographie des 17.C.S. : déficit en 21 - hydroxylase. Ce déficit est donc modeste, et s'accompagne d'une perte de sel potentielle ou légère.

2 - TRAITEMENT repris quelques semaines plus tard, purement freinateur :

- Dectancyl 1 mg/j. pendant 3 mois, puis Cortancyl entre 4 et 6 mg/j stabilisé à cette dernière posologie à 13 ans 2 mois : 17 C S 9 à 12 et KGS 38 à 65. L'aménorrhée constatée à l'arrêt du traitement, s'efface à 13 ans. Le sujet est perdu de vue peu après.

- Plastie des OGE à 12 ans 5 mois : clitoridectomie et périnéoplastie (Pr. Ag. MOLLARD). Bon résultat.

3 - POINTS PARTICULIERS :

a) Déficit léger en 21 hydroxylase. Diagnostic porté hors de Lyon à 8 ans. Puberté installée dans les années qui suivent l'institution du traitement (?). Petite taille définitive cependant et maturation osseuse complète constatée à 12 ans.

b) Perte de sel potentielle prouvée, sans aucune correspondance clinique dans l'histoire de la maladie.

c) PHF type II avec déclaration de sexe masculin. Assignation au sexe féminin à 8 ans. Correction chirurgicale à 12 ans 1/2. Bon résultat opératoire.

d) Pas de notion de troubles psychologiques.

4 - RESULTATS à 13 ans 1/2 (Novembre 67)

Fille pubère, de petite taille définitive (1,45 ; -2,5 DS). TA : 11/6. Peu de recul car perdue de vue à cet âge. Traitée alors avec Cortancyl 6 mg/j.

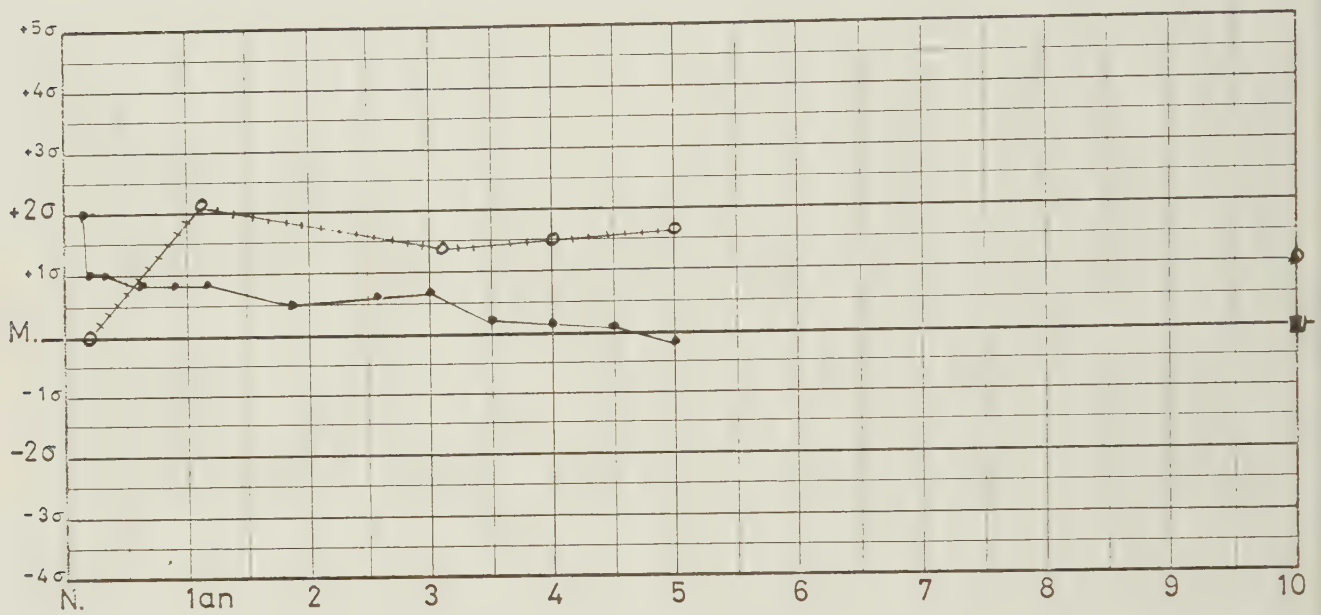
Observation N° 46

Dossier : 8274 Professeur JEUNE

NOM : DOM... Murielle
Date de naissance : 12.05.66
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 11.07.66
Age à l'époque : 2 mois
Recul : 4 ans 10 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel moyenne à légère prouvée, PHF Type IV
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisée à 2 mois pour ambigüité sexuelle.

- Histoire : Née à terme. 4500 g. Grossesse normale. Intersexe : déclaration de sexe féminin. Aucun incident notable à la période néo-natale.

- Ant. familiaux : Parents en bonne santé, non consanguins (1,72 - 1,62). Une soeur aînée en B.S.

- A l'examen : 2 mois. 5300 g (+ 800 g) - 59 cm (+ 2 DS). Pas de pigmentation. Examen normal sauf intersexe type III à IV. Gonades non perçues.

- Expertise menée en trois semaines, avec régime normal : 17 CS jusqu'à 2,3 mg/j, KGS jusqu'à 7,9 et 17 OHCS à 0,45.
CSR normal dans les conditions de base, à 17,25 mg/m2/j, non interprétable sous ACTH (pertes).
ASR élevé en régime normal à 140 µ g/m2/j, alors que le pool sodé est en déficit de 15 à 20 % (54,6 mEq/kg). Le régime sans sel strict établi pendant 3 jours ne modifie pas le pool sodé.

Donc déficit modéré en 21-hydroxylase.
Génitographie : urèthre et vagin, réalisant un type IV (faite à 3 ans).

2 - LE TRAITEMENT débute à 2 mois et demi et comporte l'association de cortisone et de sel et très transitoirement d'un minéralo-corticoïde.
Initiation avec Cortisone IM 50 puis 25 mg/j et sel 2 g/j. Les 17 CS et les KGS sont normalisés en 1 semaine.

- Cortisone IM espacée rapidement à 25 mg tous les trois jours jusqu'à 11 mois. A cet âge remplacement par Hydrocortisone per os 10 mg/j en deux prises. A 4 ans, la posologie est portée à 15 mg/j.

- La perte de sel est compensée pendant 2 mois avec 2 g de sel supplémentaires seulement. Mais une tendance à l'hyponatrémie fait renforcer le traitement à 4 mois, avec l'adjonction de Syncortyl IM 5 mg tous les 9 jours pendant 3 mois, puis 2,5 mg tous les 6 jours jusqu'à 8 mois et demi où il est arrêté. Le sel est alors porté entre 2,5 et 3,5 g/j. Depuis l'âge de 1 an 2 mois simple supplément de 2 g de sel par jour.

L'évolution est satisfaisante jusqu'ici. Très rares incidents infectieux. Marche avant 1 an. Intervention sur les OGE à 3 ans 1 mois. Excellente freination biologique au cours des 3 premières années. Défreination constatée ensuite jusqu'à 4 ans, légère (17 CS 1,5 à 2,8 - KGS 11 à 17,5) et qui fait augmenter l'hydrocortisone. TA toujours normale.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic précoce grâce à l'intersexe, malgré l'absence de troubles liés à la perte de sel. Evolution bien contrôlée et des plus simples.

b) Perte de sel moyenne à légère mise en évidence à 2 mois avec un pool sodé déficitaire dans les conditions de base, malgré un ASR élevé. L'adjonction de 2 à 3 g de sel a suffi à l'équilibrer depuis l'âge de 8 mois 1/2 ; auparavant adjonction de petites doses de Syncortyl.

La maturation osseuse excessive constatée au cours de la première année n'est pas d'interprétation facile : bonne correction de la perte de sel et bonne freination biologique. Sans doute le point initial est-il sujet à discussion ou difficile à évaluer en D.S. à 2 mois et d'autre part il n'y a pas de point intermédiaire entre 2 mois et 1 an 2 mois.

Depuis 1 an 2 mois, l'AO reste en avance régulière d'1 à 2 DS sur l'AS.

c) Le PHF réalisait un type IV authentifié par la génitographie pré-opératoire. Intervention en un temps à 3 ans 1 mois : enfouissement clitoridien et périnéoplastie. Rétrécissement secondaire du vestibule, traité par des dilatation hebdomadaires, puis laissé à lui-même avec indication de réintervention ultérieure (Pr. Ag. MOLLARD).

d) Aucun problème psycho-intellectuel. Très bons rapports familiaux.

- RESULTATS ACTUELS (mai 71)

Fille de 5 ans équilibrée avec hydrocortisone 15 mg/j et sel 2 g/j.
Réintervention prévue sur le vestibule encore étroit.
Développement psycho-intellectuel normal.
Retard léger de l'AS sur l'AO, non évolutif.

Observation N° 47

Dossier : M 4187 Professeur MONNET

NOM : LORN... Nathalie

Date de naissance : 16.08.66

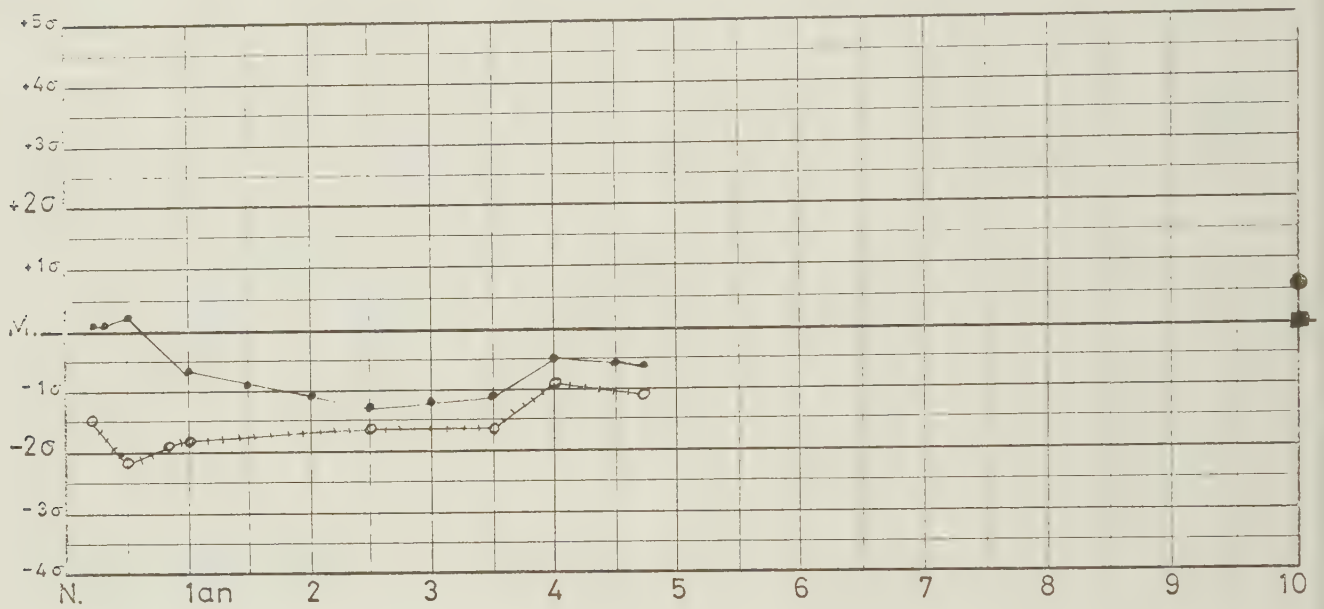
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 18.08.66

Age à l'époque : 2 jours

Recul : 4 ans 9 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel très sévère prouvée, PHF Type III
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisée dès le 2ème jour en provenance de la maternité pour intersexe, un frère aîné étant atteint d'HSC (obs. 37).

- Histoire clinique : Née au voisinage du terme. 3400 g. Grossesse troublée au 2ème mois par une menace d'avortement : traitement par 2 comprimés de Duogynon et vitamine D. Constatation du PHF à la naissance et transfert en pédiatrie, le diagnostic étant présumé.

- Ant. familiaux : Cf. obs. n° 37. 5ème née de parents en bonne santé (1,73 - 1,64). Le 4ème enfant était déjà atteint.

- A l'examen : 2 jours. 3150 g. Intersexe correspondant à un type III. Gonades non perçues. Pigmentation se constituant progressivement. TA : 6 à 7. Début des vomissements au 5ème jour. A 11 jours 2850 g (- 16 %).

- L'expertise : est menée en 9 jours, sans traitement : natrémie jamais inférieure à 140, kaliémie s'élevant à 6,5 ; rapport Na/K urinaire à 2,5. Sodium échangeable abaissé de 30 % au 7ème jour. ASR à 51 µg/j au 8ème jour (normal ; en conditions de déficit sodé). 17 CS jusqu'à 8,3 - KGS jusqu'à 10,9 - 17 OHCS "indosables" au 10ème jour ; CSR à 12,9 mg/m2/j. au 9ème jour (normal ; en condition de stress par dificit sodé).
  Chromatographie des 17 CS compatible avec le déficit en 21-hydroxylase.
  Sexe chromatinien féminin (positif à 40 %).
  UIV normale à 3 ans 7 mois.
  Génitographie mettant en évidence un sinus urogénital avec vagin (3 ans 7 mois).

2 - LE TRAITEMENT associe jusqu'ici les trois facteurs thérapeutiques (et en outre 10 mEq de potassium par jour).

a) Induction à partir du 12ème jour avec Cortisone IM 25 mg/j et sel 3 g/j. Au 20ème jour, adjonction de Syncortyl 1 mg/j et de potassium. Les 17 CS et les KGS sont normalisés en une quinzaine de jours (0,4 et 3,8).

b) Par la suite, la Cortisone IM sera espacée progressivement tous les 2 jours, tous les 3 jours, puis tous les 4 à 5 jours. (Un aspect cushingoïde est noté transitoirement à 5 - 6 mois avec 25 mg tous les 4 jours). A 1 an, association de Cortisone IM 12,5 mg tous les 7 jours et de Cortisone per os 5 à 10 mg/j. A 2 ans 7 mois, Hydrocortisone per os, seule, 12,5 mg/j. pendant 1 an puis 15 mg/j pendant 6 mois. A 4 ans 3 mois, association avec Dectancyl 1/4 cp/j (0,125 mg/j).

La perte de sel est d'abord équilibrée avec sel 3 à 6 g/j et Syncortyl 2 à 3 mg/j. A 3 mois implant de 200 mg : hypertension artérielle et poids excessif font réduire le sel avec de brèves interruptions. A 1 an, poids stationnaire avec 2 g de sel : réintroduction du Syncortyl 2,5 mg chaque semaine jusqu'à 2 ans 8 mois, puis deux fois par semaine. A 3 ans 8 mois, remplacement par Florinef 25 γ puis 50, puis 75 γ /j, avec 4 g de sel.

L'évolution est assez peu troublée : infection urinaire brève autour de 1 mois (fièvre, crises de pâleur), trachéobronchite bénigne à 2 mois, rhinopharyngite à 6 mois ; fièvre et vomissements à 10 mois (poussée dentaire), bronchite bénigne à 1 an 6 mois ; intervention plastique bien tolérée à 3 ans 8 mois.

Biologiquement les 17 CS sont dans l'ensemble inférieurs à 0,5 et les KGS inférieurs à 5 au cours des six premiers mois. Puis, jusqu'à 2 ans ils seront respectivement entre 0,5 et 2,5 et entre 5 et 10 ; jusqu'à 3 ans 1/2 entre 2 et 5 et entre 10 et 20. Une seule période de défreination biologique franche est relevée : au cours du séjour hospitalier d'à peine un mois qui précède l'intervention (17 CS de 8 à 15 et KGS de 40 à 80). Cette période semble correspondre à une poussée de croissance et de maturation osseuse, heureusement brève et finalement bénéfique. Par la suite, la freination est satisfaisante.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal, favorisé par le PHF et l'histoire familiale. Bonne évolution d'ensemble guidée par l'expertise initiale et par la rareté des infections de l'enfance.

b) Perte de sel s'intégrant dans les formes très sévères :

ASR dans les limites inférieures de la normale en provation sodée. Notons la perte de 16 % du poids au 12ème jour de la vie ; la surcharge réalisée après l'implant de 200 mg à 3 mois (incident identique chez le frère - cf. obs. n° 37) et la nécessité de reprendre le sel rapidement à doses croissantes, puis le Syncortyl ; enfin la bonne tolérance actuelle, à près de 5 ans du sel 4 g/j et du Florined 75 γ /j. (A 2 mois, le sodium échangeable a été jugé élevé (71 mEq/kg) sous un traitement de sel 3,5 g/j et de Syncortyl 2 mg/j).

[illegible] récidive de l'infection urinaire notée à la période néo-natale, comme chez le frère ([illegible] N° 37). [illegible]V normale.

d) Correction du PHF type III, à 3 ans 8 mois (Pr. Ag. CHAPPUIS), après génitographie confirmative clitoridectomie, et ouverture du vagin. Admission d'une bougie n° 12. Deux dilatations dans les suites proches. On ne mentionne pas de troubles psychiques à cet égard.

e) Le développement psycho-intellectuel n'est pas parfait, et là, comme chez le frère (obs. N° 37), il semble difficile d'y trouver une explication dans le cadre de l'HSC : tendance à la microcéphalie toujours notée (autour de - 2 DS) ; fontanelle fermée à 9 mois. EEG normal à 3 mois ; marche acquise à 1 an 5 mois ; parle "tôt" ; QI à 80 à 3 ans (Dr. PASQUIER). L'enfant est toujours restée dans son milieu familial en dehors des séjours hospitaliers peu fréquents et brefs. Il n'existe pas de difficultés dans les relations avec les parents, de niveau social modeste.

4 - RESULTATS ACTUELS (mai 1971

Fille de 4 ans 9 mois, au morphotype normal, équilibrée avec hydrocortisone per os 15 mg/j, Dectancyl ,125 mg/j, sel 4 g/j et Florinef 75 /j.

Excellent état staturo-pondéral et osseux. TA à 8/5.
Retard mental moyen avec microcéphalie modérée.
Voir obs. 37.

Observation N° 48

Dossier : P 502 Professeur Ag. BETHENOD

NOM : AMO... José

Date de naissance : 20.08.66

Sexe : Masculin (mais OGI féminins)

Date de la 1ère admission : 31.08.66

Age à l'époque : 11 jours

Recul : 1 semaine

Diagnostic : HSC ? perte de sel sévère présumée, PHF Type IV
Déficit en 21 hydroxylase ?

1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisée pour prématurité, vomissements, intersexe.

- Histoire clinique : Née à 1 mois 1/2 du terme. 1700 g. Grossesse non traitée. A la naissance, intersexe. Déclaration de sexe masculin. Vomissements au 10ème jour, sans perte de poids ni troubles électrolytiques (Dr. ROUCHON). L'enfant est alors transféré à Lyon.

- Ant. familiaux : 1ère née. Parents en bonne santé, non consanguins, mais originaires de deux villages proches, au Portugal.

- Examen : Prématurité. 1 820 g. Intersexe. Clitoris erectile et pigmenté. Gonades non perçues. TA à 6. Pieds et mains bots.

- Expertise : 17 CS à 0,05 - KGS à 0,25 - 17 OHCS à 0,08. Fuite sodée avec Natrémie à 128 et Na/K urinaire à 1 au 13ème jour de vie.
Sexe chromatinien féminin.
Infection nasale et septicémie à cloaca.

2 - TRAITEMENT : supplément de sel (1,5 à 2 g/j) et Syncortyl à la demande. Aggravation d'origine infectieuse malgré les antibiotiques, 6 jours plus tard : introduction de la Cortisone IV et IM. Décès en quelques heures.

3 - EXAMEN ANATOMIQUE : OGI de type féminin. Abouchement vaginal non vu. Utérus hypoplasique - 2 trompes - 2 ovaires. Surrénales de volume normal (5 g en tout). Gros reins succulents (35 g en tout) avec quelques dilatations tubulaires. Péritonite et pleurésie purulentes. Cerveau agyrique (Dr. J. GILLY).

4 - EN SOMME : HSC probable avec PHF type IV chez une prématurée déclarée garçon à la naissance. Décès malgré le traitement, par infection. Quelques malformations.
Le diagnostic reste cependant incertain.

Observation N° 49

Dossier : 9362 Professeur JEUNE

NOM : HAD... ATcha

Date de naissance : 10.12.66

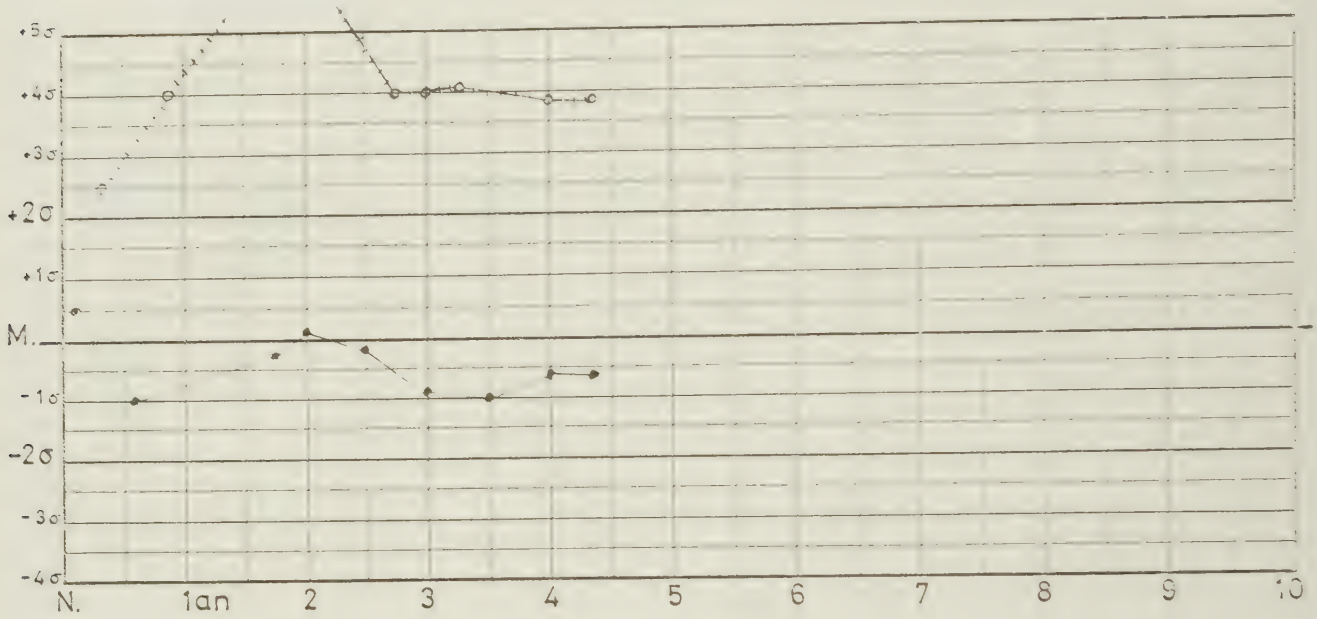
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 12.12.66

Age à l'époque : 2 jours

Recul : 4 ans 4 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel très sévère prouvée, PHF Type IV
Déficit en 21 hydroxylase.



- DIAGNOSTIC : Hospitalisation à 2 jours pour état intersexué (Pr. Ag. BETHENOD).

- Histoire : Née au voisinage du terme. 3860 g. Syphilis maternelle traitée au 3ème mois de la grossesse. Intersexe : déclaration renouvelée.

- [illegible] : 3ème née. Consanguinité non précisée possible, étant donné l'origine ethnique). [illegible] 4 sœurs vivantes, en bonne santé. 4 "frères" décédés (1 à 16 jours et 2 à 2 ans) de cause imprécise.

- Examen : [illegible] - [illegible] cm. Alimentation très marquée. Intersexe de type IV, sans gonades palpables. [illegible] avec. Sexe chromatinien féminin. Vomissements et perte de 660 g (- 17 %) [illegible].

- Expertise : menée en 10 jours, avec introduction de sel entre-temps. 17 CS jusqu'à 13,6 mg/j - [illegible] - [illegible]. [illegible] urinaire élevé. ASR assez faible à 11µ g/24 [illegible]). ASR inchangé à 6 mois après arrêt du [illegible].

Donc déficit sévère en 21-hydroxylase.
Gynécographie à 2 mois : vagin imprégné. Caryotype normal 46, XX. Infection urinaire constatée dès l'arrivée (associée à une diarrhée à E. Coli) et guérie pour la première fois à 5 mois, pour rechuter dès l'arrêt du traitement. UIV et cystographie normales.

- LE TRAITEMENT est entrepris à 13 jours (sel auparavant).

Induction avec Cortisone IM 75, 50 puis 25 mg/j et sel 2 à 4 g/j, puis potassium. Période rendue difficile par l'infection urinaire. Les 17 CS et les KGS sont normaux en 15 jours. Mais à 1 mois, le poids a perdu des points : introduction du Syncortyl 1 mg/j et diminution de la Cortisone.

a) Jusqu'à 6 mois, traitement comme une forme sévère.

- Cortisone espacée progressivement jusqu'à 25 mg tous les 4 jours.

- Syncortyl 1 mg/j puis 2,5 mg tous les 3 jours et sel 2 à 3 g par jour.
Malgré l'infection urinaire et les explorations radiologiques l'état est satisfaisant, cliniquement et biologiquement. La freination de la taille et la persistance d'une avance notable de l'âge osseux (+ 2,5 DS à 4 mois) sont d'interprétation incertaine à cet âge.

b) A partir de 6 mois jusqu'à 1 an 8 mois, réduction progressive du Syncortyl,

- Alors que le sel est augmenté à 4 g par jour, le Syncortyl n'est plus administré qu'"à la demande" en fonction de la prise de poids.

- La cortisone est maintenue à 25 mg IM tous les 4 jours, puis remplacée par Cortancyl, progressivement augmenté à 7,5 mg/j.

Au cours de cette période, l'infection urinaire n'est pas retrouvée. L'enfant fait un séjour au Centre Hélio-Marin de Giens (Pr. Ag. HERMIER). L'état clinique n'est pas satisfaisant avec, d'une part l'existence d'un syndrome de Cushing et d'autre part, une défreination clinique (érections, pilosité pubienne) et biologique (17 CS 2 à 7 et KGS 7 à 30), preuve d'une spoliation saline chronique. Au cours de cette période l'AO subit une maturation rapide jusqu'à + 7 DS (4 ans 2 mois à 1 an 9 mois), la taille ne gagnant que moins d'1DS sur cette période.

c) Depuis 1 an 8 mois, le traitement de la perte de sel est à nouveau renforcé.

- Reprise régulière du Syncortyl 2,5 mg tous les 3 jours, rapidement remplacé par Florinef : 150 γ /j jusqu'à 2 ans 9 mois, puis 75 γ /j à partir de 3 ans ; le sel est réduit à 2 g/j.

- Parallèlement, la freination devient très satisfaisante avec la même dose de Cortancyl (17 CS presque toujours < 1 et KGS ≤ 5). A 2 ans 9 mois, on réduit à 5 mg/j (au lieu de 7,5) et à 3 ans, on remplace par Hydrocortisone 15 mg/j.

Au cours de cette période l'infection urinaire réapparait pourtant ; on pratique l'intervention sur les OGE. Quelques épisodes infectieux ORL sont relevés.
L'état de l'enfant s'améliore sensiblement, disparition de l'hyperandrogénisme et effacement du syndrome de Cushing. L'enfant fait plusieurs séjours en collectivité (Pr. Ag. HERMIER - Dr. CARRON), puis est rendue à sa famille.
Excellente freination biologique, et réduction notable de l'écart entre AO et AS, qui reste cependant voisin de 5 DS (AO de 6 ans 7 mois à 4 ans 4 mois).

- POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal par l'intersexe et également par la décompensation aigüe au 7ème jour de la vie. Pourtant l'évolution a réservé des surprises.

b) Perte de sel très sévère : décompensation néo-natale, ASR bas en spoliation sodée au cours de la première semaine et à 6 mois.
A 2 ans 9 mois, un essai de réduction du Florinef à 25 γ/j s'accompagne d'une élévation de l'activ rénine du plasma.

Le tableau de la spoliation saline chronique, non compensée est manifeste et indiscutable au cours d deux premières années. Et, à l'inverse, le redressement de la situation, à la réaugmentation des minéralocorticoïdes, est évident. La première phase s'est accompagnée d'un sordosage cortisonique.

c) PHF de type IV avec abouchement vaginal vérifié par gynécographie. Intervention à 1 an 9 mois (Pr. MOLLARD) : enfouissement clitoridien (hémorragique) et périnéoplastie. Constatation d'une infection urinaire in situ. Le résultat n'est pas jugé satisfaisant : persistance d'un SUG étroit. Dilatation mécaniques pratiquées dans les suites, mais indication de réintervention posée ; il est également prévu une clitoridectomie.

d) Infection urinaire néo-natale, retrouvée à 1 mois et à 4 mois, guérie à 5 mois, récidivant à 5 moi 1/2, à 1 an 9 mois et retrouvée encore 2 mois plus tard après intervention. A 4 ans, les examens urinaires sont stériles. UIV et cystographie normales.

e) Développement psycho-intellectuel moyen. A 3 ans 1/2, après avoir toujours vécu en collectivité l'enfant a un QD à 81 (Dr. MAER), et son abord est assez favorable. L'enfant a réintégré le milieu familial à 3 ans 10 mois avec un résultat satisfaisant. Les parents sont d'origine Nord-Africaine.

4 - RESULTATS ACTUELS (avril 1971)

Fille de 4 ans 4 mois, équilibrée avec Hydrocortisone per os 15 mg/j, sel 2 g par jour et Florinef 75 γ
OGE à recorriger, après une intervention non suffisante sur le PHF type IV.
Développement psycho-intellectuel moyen.
Avance considérable de l'AO sur l'AS faisant émettre des réserves sur la taille définitive.

Observation N° 50

Dossier : 9029 Professeur JEUNE

NOM : GAU... Véronique

Date de naissance : 19.12.66

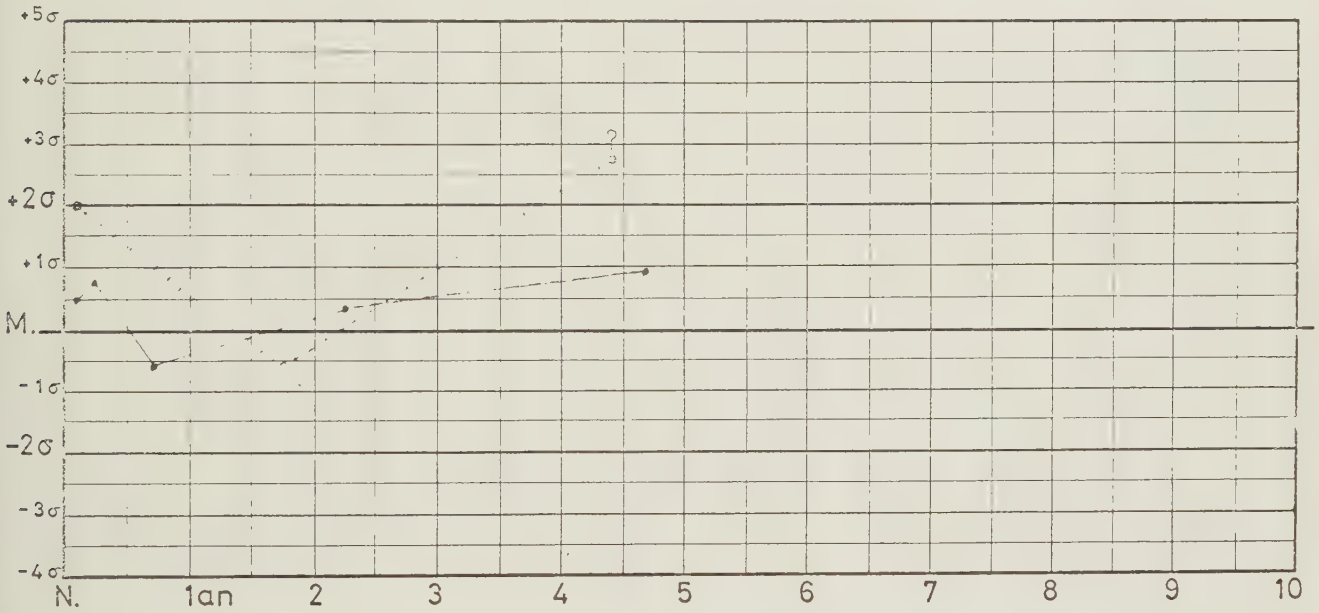
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 09.02.67

Age à l'époque : 1 mois 3 semaines

Recul : 4 ans 4 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel moyenne à légère prouvée, PHF Type II
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Présumé hors de Lyon devant une athrepsie avec vomissements, constatée à 3 semaines et un intersexe. Transfert après le début du traitement pour confirmation du diagnostic et avis thérapeutique.

- Histoire : Née à terme. 4000 g. Déclaration de sexe féminin et constatation d'une petite hypertrophie clitoridienne. Nourrie au sein pendant 10 jours (PN non repris, 3800 g), puis au lait artificiel. Les corticoïdes urinaires sont normaux : 17 CS à 0,33 mg/j, avec cependant des traces de PGT. L'installation de vomissements conduit à l'hospitalisation à trois semaines (Dr. MARTINON) : athrepsie. Intersexe type II. Ionogramme sanguin d'ISA (Na : 127, K : 7,8). Le traitement est institué avec cortisone IM 50, 25 puis 12,5 mg/j ; sel et Doc IM 2 mg/j.
Le diagnostic reste incertain : recherche de Drumsticks négative, corticoïdes urinaires normaux sous traitement. Mutation à Lyon un mois plus tard.

- Ant. familiaux : parents en BS (1,85 - 1,65). 1 frère et 3 soeurs aînés en bonne santé.

- Examen : 50 jours. 4300 g. 55 cm. Examen clinique normal en dehors de l'intersexe type II sans gonades palpables.

- Expertise : difficile, en un mois et demi, après l'arrêt des corticoïdes ; avec sel 3 à 4 g/j.

Corticoïdes urinaires et chromatographie des 17 CS d'abord normaux. Courbe de poids ascendante ; discrète hyperkaliémie et hyperazotémie plasmatiques, sans hyponatrémie.

L'épreuve à l'ACTH, par contre est probante : les 17 CS atteignent alors 3,6 mg/j, les KGS 27, les 17 OHCS 1,33 mg/j seulement. Le CSR à 7,6 mg/m2/j auparavant s'élève alors à 2'.

La réduction du sel supplémentaire à 1,5 g/j casse la courbe de poids et entraine une décompensation au bout d'un mois ; entre-temps le Nae est trouvé bas à 52,5 mEq/kg (déficit de 10 à 15 % à cet âge).

Caryotype normal 46, XX.

UIV et cytographie normales. La génitographie n'imprège pas le vagin.

En somme : Déficit en 21-hydroxylase avec PHF type II et perte de sel moyenne à légère.

2 - LE TRAITEMENT est repris à 3 mois.

Réinduction avec Cortisone IM 50 puis 25 mg/j tous les deux jours et sel 4 g/j.

a) Pendant 3 ans environ il associe glucocorticoïdes et sel.

- Cortisone IM 25 mg tous les 3 jours jusqu'à 9 mois (faciès un peu arrondi à cet âge) puis hydrocortisone 5 puis 7,5 mg/j puis à nouveau 5 mg/j ;

- Sel 3 à 3,5 g jusqu'à 1 an, puis 2 g puis 1 g/j (jusqu'à un âge imprécis entre 2 ans 1/2 et 4 ans.

L'enfant quitte Lyon rapidement, suivie par le Dr. MARTINON. L'état clinique est satisfaisant : taille, poids, TA sont normaux ; marche à 13 mois.
Bonne freination biologique et AO jugé normal à 1 an et demi. Une décompensation grippale vers 1 an, nécessitant une recharge en sel.

A 2 ans 1/2 plastie des OGE (Pr. Ag. MOLLARD) ; le traitement comporte alors hydrocortisone 5 mg/j et sel 1 g. Bon état clinique. TA à 9. Corticoïdes urinaires normaux. Mais l'enfouissement clitoridien est légèrement hémorragique.

b) Le supplément de sel est ensuite arrêté

Poursuite de la seule hydrocortisone per os.
Revue quelques mois plus tard, à 4 ans 1/2, l'enfant est en état de défreination clinique (hypertrophie du clitoris enfoui) et biologique (17 CS à 9,65 mg/j). On constate une avance statur. et surtout une maturation osseuse très avancée, évaluée à 6 - 7 ans. La réintervention clitoridienne est très hémorragique.
L'augmentation de l'hydrocortisone à 10 mg/j est inefficace sur les 17 CS urinaires trouvés à 1,[illegible] puis 9,2 mg/j.On réintroduit alors du sel.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic difficile à 3 mois, guidé par l'athrepsie et le PHF type II. L'évolution est très satisfaisante au cours de 2 à 3 premières années, avec glucocorticoïdes et sel. La défreination actuelle est constatée après l'arrêt du sel. Elle résiste à l'augmentation de l'hydrocortisone.

b) La perte de sel est moyenne à légère : décompensation néo-natale tardive récidive ultérieure avec 1,5 g de sel supplémentaire par jour, besoins modérés dans la petite enfance. Il n'est pas certain que le régime actuellement normal la compense, la défreination semblant consécutive à cette réduplication du traitement.

c) PHF type II : la génycographie est un échec, vers 2 mois. Première intervention à 2 ans 1/2 (Pr. Ag. MOLLARD) : vulvoplastie "facile" et enfouissement clitoridien. A 3 ans 1/2, l'hypertrophie clitoridienne et la récidive de la fusion des lèvres oblige à une réintervention : clitoridectomie et plastie de l'orifice vaginal. Résultat satisfaisant.

4 - RESULTATS ACTUELS (juin 1971)

Fille de 4 ans 1/2, défreinée avec hydrocortisone 10 mg/j. La perte de sel prouvée n'est pas certainement compensée . Sel réintroduit récemment.
Domicile éloigné de Lyon. Surveillance commune avec le Dr. MARTINON.

Observation N° 51

Dossier : 5171 Professeur Ag. BETHENOD
9715 Professeur JEUNE

NOM : MAL... Nadine

Date de naissance : 19.04.67

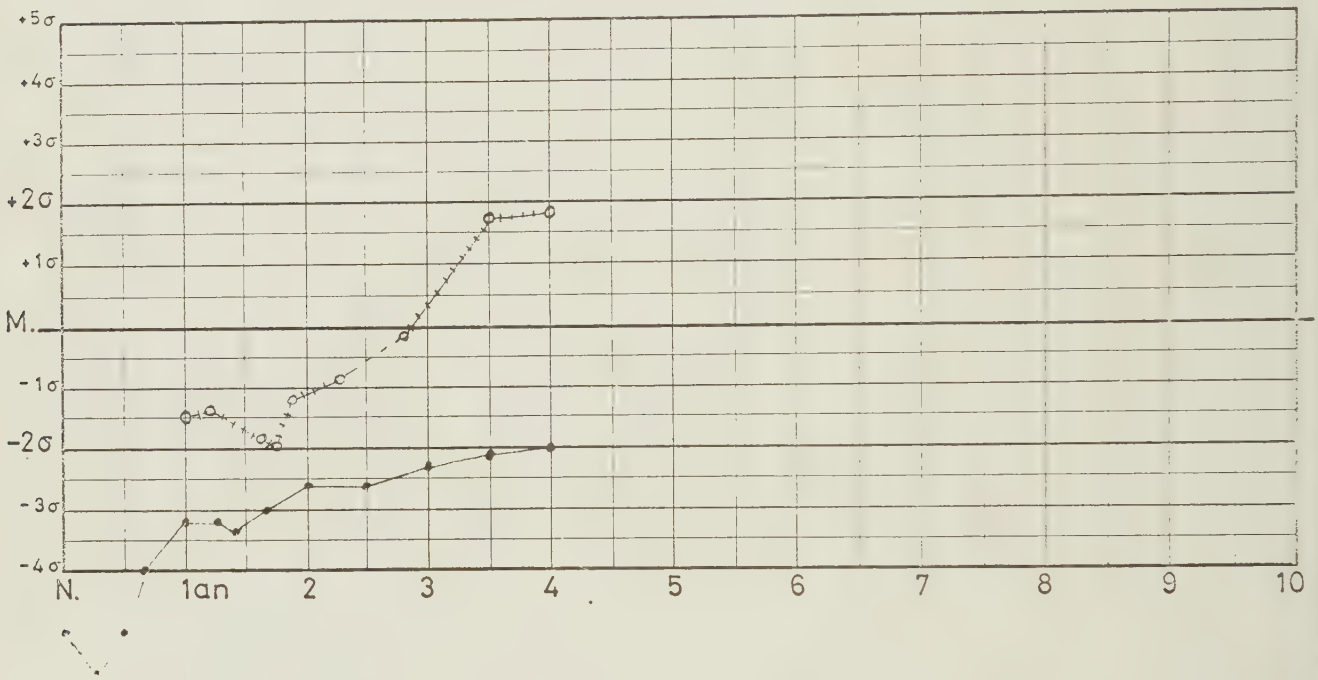
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 13.06.67

Age à l'époque : 2 mois

Recul : 3 ans 10 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel moyenne présumée, PHF Type I
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Ancienne grande prématurée transférée à Lyon à 2 mois pour hypertrophie clitoridienne et suspicion d'HSC.

- Histoire : Née en siège, à 1 mois 1/2 du terme. Grossesse non traitée. 1400 g. 39 cm. Elevage dans un centre de prématurés de la région (Dr. FLATTOT) : nourrie au sein, puis au lait Guigoz puis au Pélargon. Poids de naissance repris à 1 mois, ce qui est normal. L'attention est attirée par une hypertrophie clitoridienne. Ionogrammes sanguins normaux. Transfert à Lyon à 2 mois, l'état n'étant pas inquiétant.

- Ant. familiaux : parents en bonne santé, non consanguins. Une soeur aînée en bonne santé, ancienne prématurée.

- A l'examen : 2 mois (voisinage du terme). 1.900 g - 43,5 cm (- 6 DS). Hypertrophie clitoridienne et légère pigmentation des OGE. L'impression est celle d'une dysplasie banale.

- Expertise menée en une quinzaine de jours, en régime normal. 17 CS jusqu'à 1,3 - KGS jusqu'à 5,5 PGT 1,1 mg/j - 17 OHCS $\leqslant$ 0,2. Sous ACTH, ces chiffres sont multipliés par 1,5 à 2 et les KGS atteignent eux, 19 mg/j. Décompensation peu après dans un tableau de diarrhée aigüe.
  Sexe chromatinien féminin. Caryotype normal : 46, XX.
  A 6 mois, après arrêt du traitement, ASR normal, à 47 µ g/24 h.

  En somme déficit en 21-hydroxylase, d'intensité modérée.

2 - LE TRAITEMENT doit être commencé d'urgence à 2 mois 3 semaines (collapsus par diarrhée).

Induction avec Cortisone 75, puis 50 puis 25 mg/j et sel 3 puis 2 g/j. Mais il se constitue rapidement un syndrome oedémateux grave avec épanchement pleural (nécessitant un drainage). Le poids s'élève jusqu'à 3.150 g (+ 57 % en 6 jours). Arrêt du sel : tout rentre dans l'ordre en une quinzaine de jours. A 3 mois 1/2 : 2380 g TA à 7. 17 CS à 0,2 et KGS à 2,5. On institue le traitement d'entretien.

a) Jusqu'à 8 mois : glucocorticoïde et sel

- Hydrocortisone per os 7,5 puis 5 mg/j.
- Sel 1 à 2 g par jour.

Bonne évolution clinique. Tension artérielle toujours normale. A 5 mois : état staturo-pondéral d'un nouveau-né à terme. Bref arrêt du traitement à 6 mois pour expertise de la perte de sel, puis placement en pouponnière (Dr. CARRON). Le niveau psychomoteur est normal pour l'âge (Dr. MAER). A 8 Mois, tendance aux régurgitations et poids stationnaire font associer un minéralocorticoïde.

b) Depuis l'âge de 8 mois, triple association.

- Retour d'abord à la Cortisone injectable, 25 mg tous les 2 à 4 jours ; à 1 an 8 mois : Cortancyl 2 mg/j. A 2 ans : Hydrocortisone per os, 10 puis 15 mg/j.

- Sel augmenté progressivement de 2 à 3 g/j ; Syncortyl IM, d'abord à la demande, puis régulièrement 1 mg tous les deux jours vers 1 an. Puis, Florinef : 50 γ /j à 1 an 2 mois; 100 puis 125 γ /j à 1 an et demi, 150 γ à 2 ans, mais une hypertension artérielle à 12 le fait alors réduire à 125 puis 100 γ à 2 ans et demi.
  Période difficile dans l'ensemble, l'enfant ne quittant pas le milieu hospitalier ou la pouponnière avant 2 ans 1/2 : plusieurs épisodes infectieux ORL ou bronchitiques, diarrhée à plusieurs reprises, varicelle, deux abcès de la fesse. Tendance aux vomissements et à la perte de poids facile.

  Développement psycho-intellectuel un peu lent : AM de 1 à 3 mois à 2 ans (Dr. DUFOURT) mais qui s'améliorera ensuite pour être normal à 3 ans 1/2 (Dr. MAER).
  Bonne freination biologique jusqu'à 2 ans 1/2. Puis, défreination légère portant surtout sur les KGS (17 CS 1 à 1,5 et KGS 9,5 à 14,5) : à cet âge on ne peut relever que la diminution du Florinef de 150 à 125 puis 100 γ /j (mais auparavant il existait une hypertension artérielle), et le retour de l'enfant dans sa famille qui est peut-être plutôt à incriminer. Noter l'emballement contemporain de l'AO et la stagnation relative de l'AS (par erreur les parents ont augmenté l'Hydrocortisone de 10 à 20 mg entre 3 ans et 3 ans 1/2). Il est probable qu'au cours de cette période le traitement de la perte de sel n'a pas été suivi à la lettre ... La situation est plus satisfaisante, à tous points de vue, depuis l'âge de 3 ans 1/2.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic devant une hypertrophie clitoridienne simple, à 2 mois chez une ancienne grande prématurée.
  Evolution contrôlée de façon satisfaisante jusqu'à 2 ans 1/2, malgré de nombreux incidents infectieux. Le retour de l'enfant dans sa famille, à 2 ans 1/2, a été suivi d'une moins bonne évolution, biologique et auxologique, pendant 1 an.

b) La perte de sel est moyenne : bonné tolérance des premières semaines de la vie ; ASR normal dans les conditions de base, mais décompensation au cours des stress. Les besoins en sel et en minéralocorticoïdes sont encore importants. Noter la surcharge initiale avec grand anasarque.
Il semble qu'entre 2 ans 1/2 et 3 ans 1/2, la perte de sel n'a pas été compensée correctement en milieu familial. L'avance de l'AO est brusque et considérable pendant une période et le contrôle biologique non satisfaisant. On peut évoquer un éventuel stress psychologique à cette occasion.

c) PHF de type I, sans indication opératoire. Il a permis la découverte de l'HSC, en milieu hospitalier.

d) Pas d'infection urinaire.

e) Retard transitoire, et maintenant comblé, du développement psycho-intellectuel.
Tendance clastique qui fait associer du Largactil depuis quelques mois. Propreté non acquise.
Ancienne grande prématurée.

4 - RESULTATS ACTUELS (Avril 71)

Fille de 4 ans, équilibrée avec Hydrocortisone 15 mg/j, sel 3 g/j et Florinef 100 γ /j. TA à 9. Reçoit aussi du Largactil XV gouttes par jour.

Pas d'indication opératoire sur les OGE.

Etat psycho-intellectuel satisfaisant compte tenu de la prématurité initiale.

Retard de taille avec avance de l'AO, l'écart étant d'environ 4 DS.

Observation N° 52

Dossier : 4755 N Professeur LARBRE

NOM : DUP... Stéphane

Date de naissance : 29.05.67

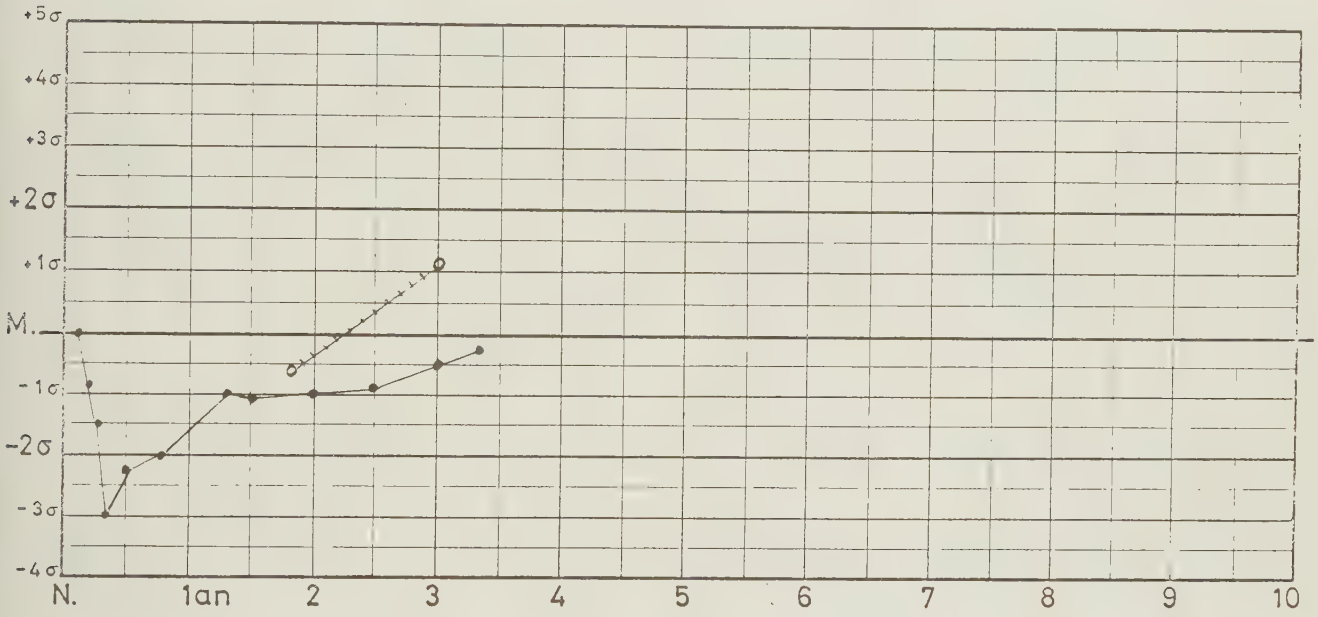
Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 13.06.67

Age à l'époque : 15 jours

Recul : 3 ans 9 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel très sévère prouvée, déshydratation néo-natale.
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisation d'urgence à 15 jours pour déshydratation aigüe.

- Histoire : né à terme. 3740 g. Forceps. Nourri au sein 8 jours puis au lait artificiel. Vomissements contemporains et évolution rapidement grave.

- Ant. familiaux : 1er né de parents en BS. Non consanguins. Reste fils unique.

- Examen : 15 jours. 3330 g (- 11 %). Déshydratation. Teint gris. OGE pigmentés et développés, gonades perçues. TA à 9,5. Ionogramme sanguin d'ISA. (Na à 130 - K < 8 - azotémie 0,32).

- Expertise : en une semaine sous régime hypersalé = Poids stationnaire. 17 CS jusqu'à 9,6 et KGS 25,6 mg/j. L'ACTH n'augmente pas ces chiffres. PGT à 3,67 mg/j et PGD à 37 µ g/j.
CSR non mesurable avant et sous ACTH.
ASR abaissé à 93 µ g/m2/j avec 2 g de sel quotidien.
Chromatographie des 17 CS : déficit en 21 hydroxylase. Il semble donc très sévère.

2 - LE TRAITEMENT est complété à 3 semaines (sel auparavant).

a) Initiation avec Cortisone IM 50 puis 25 mg/j, sel 5 à 3 g et Syncortyl introduit au 5ème jour, 1 mg/j ou tous les deux jours.
Lente reprise pondérale, TA normale, mais persistance d'une hyperkaliémie et d'une hyperazotémie pendant un mois. 17 CS et KGS normalisés lentement aussi.

b) Depuis lors le traitement utilise la triple association

- Cortisone IM 20 mg/j ou tous les deux jours jusqu'à 5 mois du fait d'un épisode infectieux grave, puis 20 mg tous les 3 jours jusqu'à 2 ans. A cette date passage à l'hydrocortisone per os 7,5 mg/j puis 10 puis 15 mg/j.

- Perte de sel assez difficile à équilibrer : Syncortyl IM 1 mg tous les deux jours jusqu'à 3 mois. Interruption alors, pour une pneumopathie. Reprise à 7 mois, implant de 100 mg à 8 mois. Reprise encore du Syncortyl 5 mois plus tard (défreination) et passage rapide au Florinef 50 γ /j, puis 75 γ à partir de 2 ans 1/2. Le sel est stable à 3 - 4 g/j.

Evolution compliquée par une pleuropneumopathie staphylococcique à 3 mois, nécessitant un drainage. D'autres épisodes infectieux sans gravité réelle, ORL surtout, sont notés. Séjour au centre Hélio-Marin de Giens (Dr. HERMIER). Bonne freination biologique au début mais constitution d'un syndrome de Cushing entre 4 et 6 mois, régressif. Défreination vers 1 an à la fin de l'implant, bénéfique puisqu'elle normalise la taille. Depuis l'âge de 2 ans, difficulté à obtenir un contrôle biologique satisfaisant : 17 CS et surtout KGS élevés. Il est possible que la perte de sel ne soit pas totalement compensée, mais l'état clinique est bon, hormis un léger retard psycho-intellectuel datant de la première enfance.

3 - POINTS PARTICULIERS :

a) Diagnostic néo-natal par le collapsus. Complication par une staphylococcie pleuro-pulmonaire à 3 mois, à l'origine d'une surcharge cortisonique. Amélioration secondaire.

b) Perte de sel très sévère prouvée par le collapsus néo-natal et l'ASR abaissé au cours d'une compensation insuffisante.
La défreination biologique actuelle prédominant sur les KGS et la maturation osseuse un peu rapide par rapport à la taille, peuvent être en relation avec une compensation incomplète, compte-tenu de la dose assez forte d'hydrocortisone.

Infection staphylococcique grave, à 3 mois, sans autre phénomène infectieux alarmant ensuite. Pas d'infection urinaire.

c) Léger retard psycho-intellectuel datant des premiers mois. QI à 66 à 1 an (Dr. BONHOMME), avec surtout hypotonie, marche avec appui à 1 an 7 mois. E.E.G. normal à 2 ans. Age mental de 2 ans - 2 ans 1/2 à 2 ans 8 mois, et de 3 ans 6 mois à 3 ans 9 mois avec retard de l'apprentissage graphique. L'évolution favorable peut faire interpréter ce retard comme lié à la surcharge cortisonique initiale, ou au séjour en milieu hospitalier jusqu'à 1 an et demi.

4 - RESULTATS ACTUELS (mars 1971)

Garçon de 3 ans 9 mois traité avec hydrocortisone 15 mg/j, sel 3 g/j et Florinef 75 γ /j. TA 8 - 9
La perte de sel n'est pas certainement équilibrée.
Taille normale. AO en avance légère.
Discret retard psycho-intellectuel (difficultés à l'apprentissage graphique) en voie d'amélioration.
Fils unique, vivant en milieu familial.

Observation N° 53

Dossier : FR 719 Professeur FRANÇOIS

NOM : COL... Joël

Date de naissance : 19.03.62

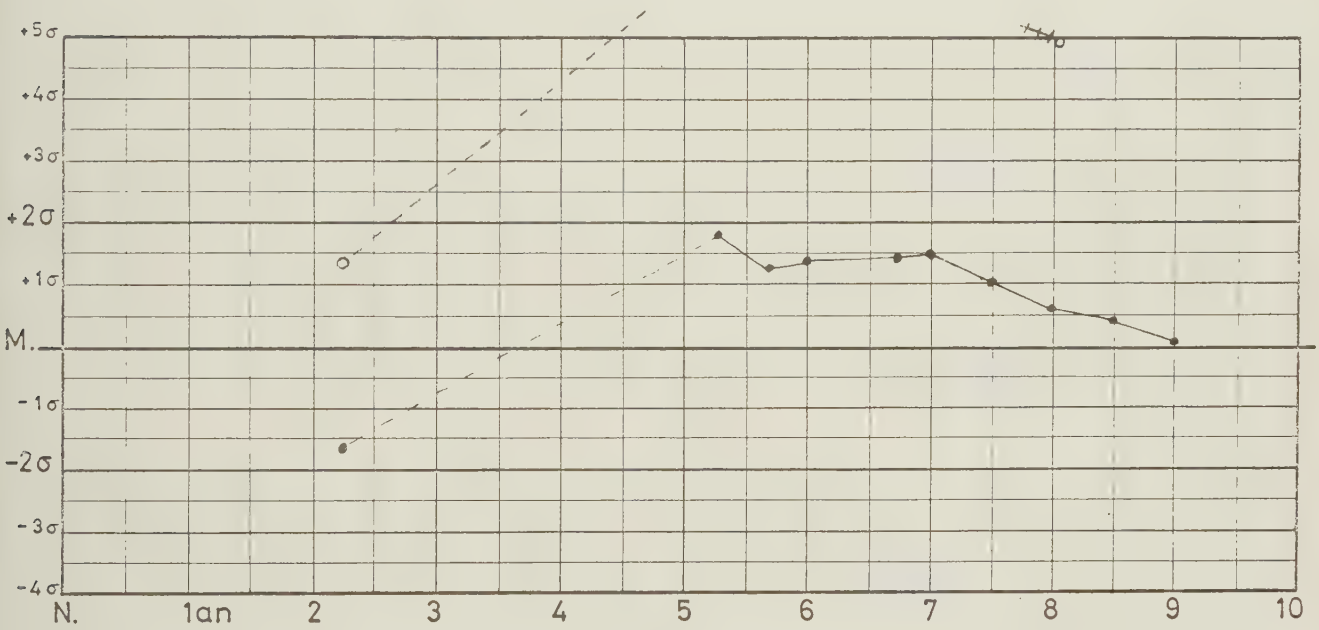
Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 25.06.67

Age à l'époque : 5 ans 3 mois

Recul : 3 ans 7 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel potentielle prouvée, pseudo-puberté précoce
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisé à 5 ans 3 mois pour une suspicion de puberté précoce associée à une hémiparésie droite.

- Histoire : Né à terme. 3740 g. Placé en pouponnière jusqu'à 1 an, pour une tuberculose familiale active. BCG. Varicelle à 6 mois, sans complications. Hospitalisation à 2 ans 3 mois (Pr. BERNHEIM) pour un rachitisme carentiel commun : 83 cm (- 1,5 DS). Poids subnormal (+ 0,5 DS/T). L'AO, non calculé alors montre cependant une avance légère, surtout si on le compare à la taille (+ 3 DS/T). Mais rien n'attire l'attention sur un hyperandrogénisme à cette époque. Acquisition ultérieure de la marche à 2 ans 1/2 : on constate alors une boiterie. C'est à 4 ans 1/2 qu'apparaissent la pilosité pubienne, l'hypertrophie du penis et les érections. Rougeole à 5 ans, bien supportée. Consultation ensuite auprès d'un pédiatre (Dr. RIEDWEG) qui évoque une puberté précoce vraie sur l'association : hémiparésie droite infantile, microcéphalie et hyperandrogénisme, et demande l'hospitalisation à Lyon.

- Ant. familiaux : Père et mère en bonne santé (sauf tuberculose), sans notion de consanguinité. Une soeur et deux frères aînés en bonne santé. Aura encore deux frères en bonne santé.

- Examen : 5 ans 3 mois. 1,16 m (+ 1,7 DS). Poids normal pour la taille. P1 ; verge hypertrophiée et érectile, pigmentée ; testicules normaux pour l'âge. AO de 10 ans 9 mois (≃ + 7 DS). TA à 9.

- Expertise : menée en deux mois :
17 CS jusqu'à 21 mg/j - KGS : 37 - 17 OHCS < 1 - PGT 12,6 mg/j - FSH < 5 US. Sous ACTH : 17 CS à 36,4 - KGS à 93,5 et 17 OHCS à 2,1. La métopirrone augmente essentiellement les KGS (jusqu'à 134). Dans les conditions de base, ASR à 163 µ g/24 h. Le régime sans sel strict, bien supporté cliniquement élève l'ASR à 188 et 246 µ g/24 h, l'activité rénine étant alors très élevée à 111 ng/l/mn. Chromatographie des 17 CS : déficit en 21 hydroxylase. Ce déficit est donc modeste et s'accompagne d'une perte de sel potentielle.

2 - LE TRAITEMENT débute à 5 ans 5 mois.

Cortisone IM 50 puis 25 mg IM et très rapidement Dectancyl 3 mg/j pendant un mois. Normalisation des 17 CS et des KGS en une semaine.

a) Pendant près de deux ans, traitement purement freinateur.

Cortancyl, puis Hydrocortancyl 3 mg/j jusqu'à 7 ans. Etat relativement peu amélioré au point de vue clinique, avec persistance de l'hyperandrogénisme. La taille suit son couloir. L'AO est faiblement ralenti (il vieillit de 1 an en 1 an 6 mois) et reste voisin de + 6 DS, atteignant la zone de la maturation pubertaire. Biologiquement 17 CS et KGS sont à nouveau élevés, atteignant respectivement 20 et 70 à la fin de cette période.
L'enfant est placé en internat, du fait du milieu familial peu favorable à la surveillance du traitement. Il doit subir une chimiothérapie pour des troubles caractériels.
Après une brève augmentation de l'Hydrocortancyl à 5 puis 6 mg/j, qui laisse les KGS élevés, l'enfant doit être hospitalisé d'urgence à 7 ans 2 mois pour une insuffisance surrénale aigüe au cours d'un épisode infectieux : perte de 2 kgs (- 10 %), TA à 11, ionogramme évocateur.

b) Depuis l'âge de 7 ans 2 mois, correction associée de la perte de sel : elle débute au cours de cette hospitalisation : l'apport de sel, dès qu'il est interrompu, entraîne une décompensation ; il y en aura 4 au cours de ce séjour, obligeant à des réanimations d'urgence avec Hydrocortisone I.V. et apport massif de sel (on peut invoquer le rôle du stress psychologique). L'enfant quitte l'hôpital à 7 ans 1/2 avec Hydrocortancyl 6 mg/j et sel 2 g/j. Quelques semaines plus tard, avec ce traitement, l'activité rénine reste élevée à 35,1 ng/l/mn. La freination biologique est celle de la puberté : 17 CS de 3,5 à 7,5 et KGS de 7 à 31,5 ; la taille rejoint progressivement la normale, et l'AO ne subit pas la poussée pubertaire que l'on aurait pu craindre.
On note encore une insuffisance surrénale aigüe vers 8 ans 1/2.
La TA reste normale à 9 - 10 1/2.
A 9 ans, l'Hydrocortancyl est porté à 7 mg/j et le sel diminué à 1 g.

3 - POINTS PARTICULIERS :

a) Diagnostic à 5 ans 3 mois sur une pseudo-puberté précoce.
Absence d'accidents révélateurs de la maladie. Noter en particulier le séjour hospitalier de la petite enfance, où rien n'avait attiré l'attention vers un hyperangrogénisme ou une perte de sel (rachitisme commun à cette époque).

b) Perte de sel potentielle, prouvée biologiquement lors du premier séjour, et avérée ensuite par les accidents survenus sous traitement freinateur pur. L'état semble amélioré depuis l'introduction du sel supplémentaire, mais il y a eu un autre épisode d'insuffisance surrénale aigüe depuis.

c) La maturation osseuse pubertaire a été atteinte au cours de la 7ème année. Ceci peut expliquer la difficulté de freination rencontrée depuis.

d) Pas d'épisodes infectieux particulièrement fréquents.

e) Association à des troubles psycho-intellectuels. Ceux-ci semblent remonter à la petite enfance. Retard de la marche (mais rachitisme), retard de la parole, troubles caractériels ultérieurs. FO et EEG normaux à 5 ans et demi, mais microcéphalie persistant actuellement, à - 3 DS. L'association à une hémiparésie droite avait fait évoquer une lésion centrale. Mais, à 9 ans, il ne persiste qu'une amyotrophie crurale et l'EMG est en faveur d'une origine périphérique (poliomyélite ?

L'origine du retard psycho-intellectuel et des troubles caractériels peut avoir deux interprétations : les séjours prolongés en collectivité (encore actuellement) et la démission des parents, d'une part ; peut-être aussi une spoliation saline chronique non compensée de la petite enfance, d'autre part.

4 - RESULTATS ACTUELS (mars 1971).

- Garçon de 9 ans, traité avec Hydrocortancyl 7 mg/j et sel 1 g/j (traitement modifié récemment). La perte de sel n'est pas certainement compensée. La maturation osseuse pubertaire est atteinte depuis deux ans environ.
- Taille normale pour l'âge, mais l'AO très maturé doit faire émettre des réserves sur la taille définitive (1,45 ?).
- Difficultés psycho-intellectuelles, l'enfant vivant en collectivité ; microcéphalie.
- Amyotrophie crurale droite.

Observation N° 54

Dossier : 10.766 .Professeur JEUNE

NOM : LORI... Lucien

Date de naissance : 12.01.67

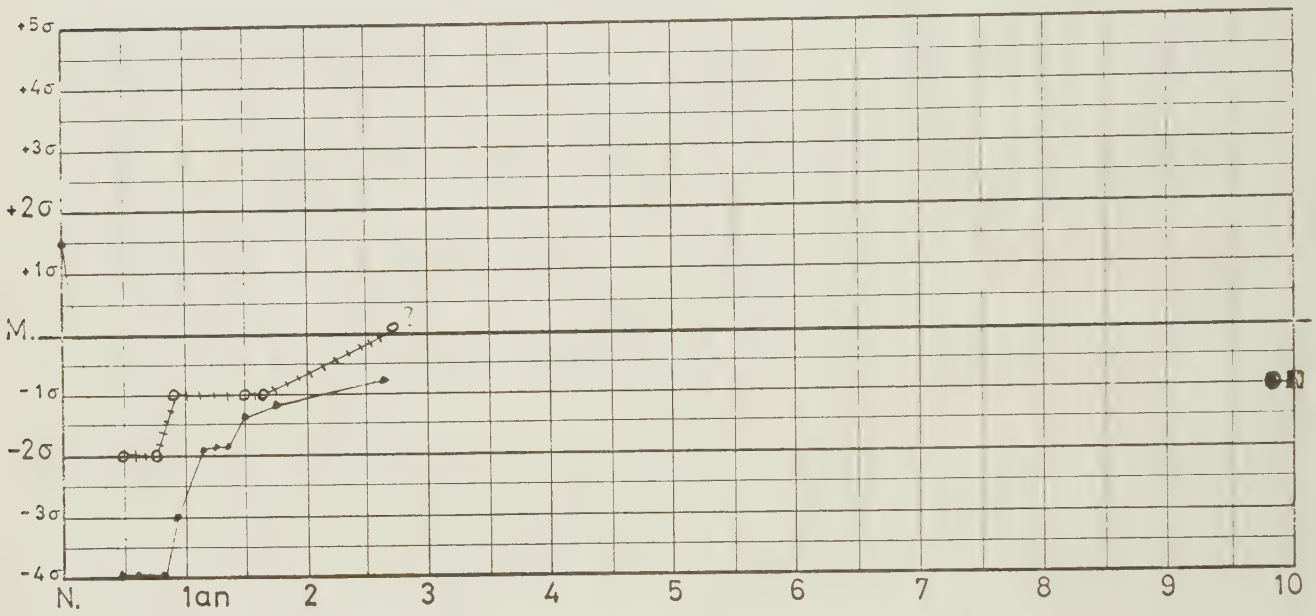
Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 08.07.67

Age à l'époque : 6 mois

Recul : 2 ans 3 mois (Perdu de vue)

Diagnostic : HSC, perte de sel très sévère prouvée, collapsus néo-natal
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Porté hors de Lyon devant un collapsus néo-natal. Transfert à 6 mois pour avis thérapeutique.

- Histoire : Né à terme. 3600 g. 53 cm. Césarienne pour disproportion foeto-pelvienne ; souffrance foetale. La grossesse avait été normale. Hospitalisation d'urgence à 13 jours (Dr. MARTIN) pour déshydratation aigüe ; aspect de "petit vieillard". Hypertrophie de la verge. Ionogramme sanguin d'ISA (Na : 120, Cl : 96, K : 6,4).
Le traitement débute peu après : hydrocortisone per os 30 puis 50 mg/j et Doc IM 2 mg/j puis 2 mg tous les 2 jours et sel I.V. L'évolution au cours des premiers mois est difficile ; l'existence d broncho-pneumopathies à répétition, de phases d'oedème avec anurie contrastant avec l'absence de troubles électrolytiques sanguins est soulignée. Le traitement gluco-corticoïde est progressivemen augmenté jusqu'à 80 voire 120 mg/j d'hydrocortisone ; la Doc un moment abaissée à 5 mg tous les 3 jours et 1 mg/j doit être progressivement augmentée jusqu'à 5 mg/j alors que le supplément de sel atteint 6 g/j. L'installation progressive d'un état cachectique fait muter l'enfant à Lyon à 6 mo

- Ant. familiaux : Parents en BS (1,67 - 1,55). 9e né de la fratrie dont il ne reste que deux autres enfants vivants : 1 soeur traitée également pour HSC (obs. 63) et une autre soeur en bonne santé. Sur les 6 enfants décédés l'une était mort-née, 2 garçons sont morts à 3 et 7 jours, 3 filles intersexuées sont également mortes à la période néo-natale.

- Examen : 6 mois. 3400 g. 56,5 cm. Grande cachexie avec atrophie musculaire. Polypnée sibillante. Pneumopathie droite. TA à 14. Mycose cutanéo-muqueuse. OGE normaux. Troubles électrolytiques, avec concentration (Na : 170, Cl : 150, hyperazotémie). Mise en évidence d'une infection urinaire.

- Expertise : menée en un mois après l'arrêt assez rapide de tout traitement sauf le supplément de sel.

  - les 17 CS s'élèvent jusqu'à 3,8 mg/j, les KGS jusqu'à 39,3, le PGT jusqu'à 30. Les 17 OHCS restent $\leqslant$ 0,2 mg/j.
  - chromatographie des 17 CS : déficit en 21 hydroxylase.
  - CSR à 6,6 mg/m2/j (abaissé) et ASR à 84 µg/j (dans les limites de la normale) avec 1 g de sel supplémentaire par jour.

  UIV normale. Cystographie : reflux passif à droite.

  A 1 an, devant une polyurie, en cours de traitement glucocorticoïde, on pratique.
  . des épreuves de concentration qui sont anormales, et mal supportées.
  . une épreuve à l'ADH, inefficace.
  . un bilan potassique, normale (Dr. FREDERICH).
  . une étude électrophorétique des protéines urinaires qui montre leur origine tubulaire.

  Vers 1 an et demi, la cystographie est normal .

  En somme, HSC par déficit en 21 hydroxylase, probablement assez sévère. Intoxication cortisonique et minéralocorticoïde prolongée, avec néphropathie hypokaliémique secondaire probable. Surinfections multiples.

2 - LE TRAITEMENT est repris à 7 mois (sel auparavant). Le poids est alors de 3850 g.

- Hydrocortisone per os 75 mg/j rapidement abaissée à 12,5 mg/j et sel 4 puis 3 puis 2 g/j. Reprise de poids progressive, mais les corticoïdes urinaires restent élevés. On constate alors une macrocéphalie d'installation rapide que la ponction sous-durale permet de rattacher à un hématome sous-dural bilatéral.

a) Jusqu'à 1 an 2 mois, association de glucocorticoïde et de sel.

Hydrocortisone per os : 12,5 mg tous les deux jours pendant 3 mois (défreination contrôlée) puis 25 mg tous les deux jours, remplacée bientôt par Cortisone IM à la même dose.
Sel 2 puis 3 puis 4 g/j. Association de K.

Période difficile marquée par la cure chirurgicale des hématomes sous-duraux, un traitement barbiturique et anti-infectieux urinaire permanent. La taille récupère une partie de son retard, puis se stabilise vers - 2 DS. Mais l'existence d'une stagnation pondérale, d'une polyurie, d'accès fébriles inexpliqués fait réintroduire la Doc.

b) De 1 an 2 mois à 2 ans 8 mois, triple association.

- Cortisone IM 25 mg tous les deux jours pendant six mois encore, puis tous les 3 jours, puis Cortancyl 8 mg/j.

- Syncortyl IM 1 mg par jour puis tous les deux jours, remplacé progressivement par Florinef 150 γ par jour, à partir d' 1 an et demi. Sel 3 à 4 g/j, puis 1 g/j.

Dès lors l'état s'améliore sensiblement. La taille et le poids se normalisent progressivement, la TA est normale, la freination biologique satisfaisante. Poursuite des barbituriques. Rechutes de l'infection urinaire nécessitant la reprise du traitement.

L'enfant passe 1 an au centre Hélio-Marin de Giens (Pr. Ag. HERMIER) où le bon état se confirme (clinique et biologique).
Finalement, à 2 ans 8 mois, la taille est sub-normale (- 0,7 DS), le poids lui correspond, l'AC est normal (2 ans 9 mois). L'enfant est alors rendu à ses parents. La constatation d'une HTA à 12 fait conseiller l'arrêt du Florinef et l'augmentation du Cortancyl à 9 mg/j. Depuis lors il est suivi hors de Lyon.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal devant le collapsus et les antécédents familiaux. Toute l'évolution des 6 premiers mois est sous la dépendance d'une surcharge thérapeutique importante, favorisée par des épisodes infectieux respiratoires. La survenue d'hématomes sous-duraux secondaires lui est sans doute rattachable, par l'intermédiaire d'une déshydratation hyperosmalaire, constatée à 6 mois. L'évolution ultérieure est remarquablement favorable sous l'angle statural et osseux, puisque l'état est normal, de ce point de vue, avant 3 ans.

b) La perte de sel est certainement très sévère : décompensation à 13 jours, ASR ne dépassant pas les chiffres normaux avec un apport de sel faible, besoins importants au cours des premières anné Il n'est pas certain, dans ces conditions, que l'arrêt des minéralocorticoïdes à 2 ans 8 mois soi bien toléré.

c) Infections multiples au cours de la 1ère année : Pneumopathies, mycose cutanéo-muqueuse, infectio urinaire avec reflux. Elles semblent avoir été favorisées par la surcharge cortisonique. Seule l'infection urinaire récidivera ultérieurement ; la cystographie montre la disparition du reflux à 1 an 1/2.

d) Point le plus préoccupant : le retard psycho-intellectuel est noté tout au long de l'évolution : à l'arrivée à 6 mois, en particulier. Les hématomes sous-duraux secondaires s'accompagnent de gro troubles à l'EEG faisant évoquer une atrophie cérébrale diffuse. A 1 an, le QD est évalué à 75 - (Dr. MAER) ; l'EEG montre 1 infravoltage diffus prédominant à gauche. Vers 1 an et demi, le QD e à 65. Vers 2 ans et demi (Dr. BONHOMME) il est à 32.

4 - RESULTATS (septembre 1969).

Enfant de 2 ans 9 mois traité avec Cortancyl 8 mg/j, sel 1 g et Florinef 150 γ/j. La TA est à 12.
Excellent état statural et osseux. Arriération mentale. Voir obs. 63.
Rendu à ses parents, l'enfant est alors suivi hors de Lyon (Dr. MARTIN).

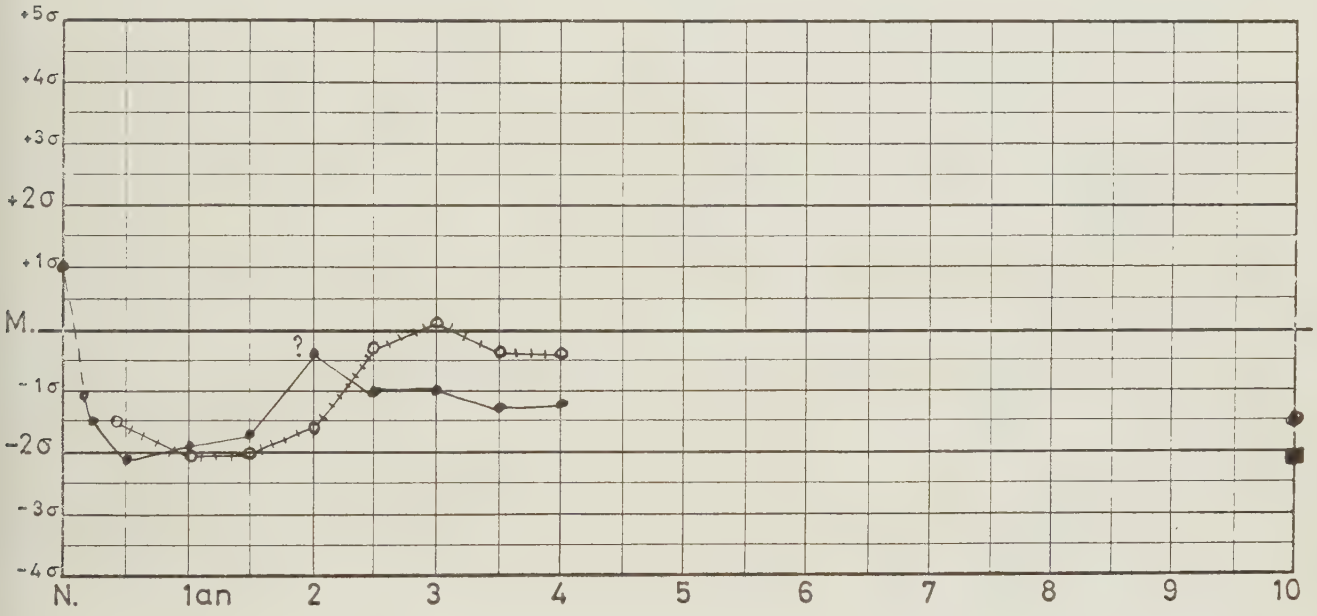
Observation N° 55

Dossiers : 5201 Professeur Ag. BETHENOD
9780 Professeur JEUNE

NOM : MIM... Fayçal
Date de naissance : 25.06.67
Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 03.07.67
Age à l'époque : 1 semaine
Recul : 3 ans 9 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel très sévère (présumée), collapsus néo-natal
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisé dès le 8ème jour, en provenance de la maternité pour vomissements et perte de poids.

- Histoire clinique : Né au voisinage du terme. 3400 g. 52 cm. Grossesse traitée au cours des trois premiers mois par Progestérone : une injection par semaine et Ethinyl-oestradiol per os quotidien. Les vomissements sont notés dès les premières prises alimentaires. Passage en service de néonatalogie (Pr. Ag. BETHENOD) au 8ème jour.

- Ant. familiaux : Père et mère en bonne santé (1,60 - 1,50). La consanguinité n'est pas relevée. Premier né. Un frère et une soeur cadets seront en bonne santé.

- A l'examen : une semaine. 3010 g (- 13 %). TA à 8 1/2 à 9. Pas de particularité en-dehors de la déshydratation qui nécessite une réhydratation I.V. quotidienne. Prélèvements bactériologiques négatifs (liquide céphalo-rachidien, urines). Transit baryté oeso-gastrique normal. L'existence d'une hyperkaliémie entre 6 et 7,5 avec un rapport Na/K urinaire à 2 oriente le diagnostic. Transfert alors dans le service du Pr. JEUNE, après prélèvement d'une diurèse pour dosages biochimiques.

- L'expertise initiale se résume à la notion des 17 CS élevés à 7 avec KGS à 33 connue après l'initiation du traitement. Infection urinaire mise en évidence à 6 mois. UIV normale.

2 - LE TRAITEMENT débute au 15ème jour (état de collapsus) et associe tout au long de l'évolution, glucocorticoïde, sel et minéralocorticoïde.

L'initiation est faite à l'hémisuccinate d'Hydrocortisone I.V. puis à la Cortisone IM à doses importantes (100 mg au total le premier jour, puis 50 mg/j), associées au sel à forte dose : 9 g le premier jour, puis 3 g/j. Syncortyl 1 mg/j introduit 4 jours plus tard. En 15 jours, avec Cortisone 25 mg tous les 2 jours, sel 5 g et Syncortyl 1 mg chaque jour, les 17 CS et les KGS sont normalisés (0,4 - 5,3).

a) Les 2 premières années sont très difficiles :

- La Cortisone IM sera d'abord progressivement espacée à 25 mg tous les 2 jours, puis tous les 3, puis 4 jours jusqu'à 6 mois. A cette date, du fait d'incidents intercurrents, le traitement doit être augmenté pendant deux mois, puis maintenu à 25 mg tous les 3 jours jusqu'à 2 ans.

- La perte de sel est parallèlement équilibrée jusqu'à 6 mois avec sel 3 à 4 g/j, et Syncortyl à dose décroissante jusqu'à 1 mg tous les 3 jours. A 6 mois (pour les mêmes raisons) le traitement est augmenté à 4 - 5 g de sel par jour et Syncortyl 2 mg/j, parfois plus ; à 1 an, passage au Florinef 50 γ /j, porté en deux mois par nécessité à 150 /j.

De très nombreux incidents marquent la petite enfance, obligeant à renforcer par moments les posologies : pneumopathie à 2 mois 1/2, rhino-otite à 4 mois 1/2 conduisant à l'adénoïdectomie à 5 mois 1/2, accès fébriles inexpliqués à 10 mois, diarrhée aigüe à 10 mois 1/2 ; abcès de la fesse à 11 mois, perte de poids inexpliquée à 1 an 8 mois. Mais c'est surtout entre 6 et 8 mois que l'état est préoccupant : apparition de troubles digestifs, d'anémie, d'hypotonie, de troubles de la conscience transitoires avec dégradation psychique. Les recherches étiologiques restent négatives. Une infection urinaire discrète est alors trouvée, traitée et guérie. L'UIV est normale. Par la suite, l'enfant reste cependant en état peu satisfaisant sous l'angle pondéral et psycho-moteur et ne quitte pas le milieu hospitalier ou la pouponnière (Dr. CARRON).

Au cours de cette période la freination biologique est affirmée par des 17 CS oscillant autour de 0,5 (exceptionnellement supérieurs à 1) et des KGS habituellement entre 2 et 4. Le retard statural et osseux est notable, assez parallèle, voisin de - 2 DS.

Dans ces conditions :

b) A partir de 2 ans, le traitement est modifié :

- Passage à la Cortisone per os : 7,5 mg/j pendant 6 mois, puis 10 mg/j ; puis Hydrocortisone per os, 10 mg/j jusqu'à 2 ans 9 mois et 15 mg/j ensuite.

- A cet âge également, le Florinef est abaissé à 100 γ /j du fait d'une tension artérielle entre 10 et 12. Ce traitement est encore maintenu actuellement, avec 5 g de Sel par jour. Quelques injections de Syncortyl doivent y être associées au début.
Cette période est encore troublée à 2 ans 2 mois par une pleuro-pneumopathie avec début de collapsus, d'évolution favorable en 15 jours. Mais, dans l'ensemble, l'état général et psycho-moteur s'améliore. A 3 ans 3 mois l'enfant peut être rendu à ses parents.

Au cours de cette période les 17 CS sont évalués entre 1 et 3 et les KGS entre 4 et 15, ceci jusqu'à l'augmentation de l'hydrocortisone, à 2 ans 9 mois ; le gain de taille et surtout de maturation osseuse est assez contemporain. Par la suite les choses se stabilisent et sont satisfaisantes, compte-tenu de la taille des parents.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal du fait de la perte de sel. Expertise incomplète encore, du fait de l'urgence du traitement et des difficultés évolutives ultérieures. Compte-tenu des nombreux incidents des deux premières années le contrôle de l'état actuel est des plus satisfaisants.

b) Perte de sel probablement très sévère : collapsus néo-natal, besoins importants en sel et en minéralocorticoïdes, jusqu'ici, fréquents troubles digestifs au cours de l'évolution, un collapsus à 2 ans 2 mois.

c) Un seul épisode infectieux urinaire, rapidement guéri à 6 mois ; sans récidive ultérieure, mais avec poursuite des antibiotiques de façon prolongée. UIV normale. Plusieurs infections des voies aériennes dont l'une grave (pleuro-pneumopathie).

d) Le développement psycho-intellectuel reste le point finalement le plus préoccupant : premières manifestations à 6 mois d'une atteinte psycho-motrice dans un contexte de troubles de la conscience et d'hypotonie : LCR normal, FO normal, EEG d'aspect simplement hypersynchrone. Le QD est évalué à 90 (Dr. MAER) peu après. Mais l'enfant est triste, hypotonique et la courbe du PC s'infléchit. A 1 an le QD n'est plus qu'à 60 (A.M. 7 mois), l'EEG est normal. Ne s'assied seul qu'à 1 an 6 mois. A 1 an 10 mois, QD à 50 - 55, l'EEG est normal, la PEG met en évidence une atrophie cérébrale. Mais à 3 ans 3 mois, le QD est de 77 (AM 2 ans 6 mois) ; il semble bien que l'état s'améliore ; le PC a changé de couloir ; l'enfant est rendu alors à ses parents. A 3 ans 6 mois, on constate le bon comportement en famille ; le développement est jugé sensiblement normal et le séjour à l'école maternelle est conseillé ...

On peut s'interroger sur la nature de cette souffrance cérébrale authentique, mais passagère. Le PC reste de - 2 DS.

4 - RESULTATS ACTUELS (juin 1971)

- Garçon de 3 ans 9 mois, équilibré avec Hydrocortisone 15 mg/j, sel 5 g et Florinef 100 γ/j.
- Léger retard de taille, l'AO étant normal ; mais les parents sont petits et de ce fait l'état est satisfaisant. TA à 10.
- Etat psycho-moteur satisfaisant malgré un état "encéphalopathique" antérieur.

Observation N° 56

Dossier : FR 6272 Professeur FRANÇOIS

NOM : CHE... Fatiha

Date de naissance : 25.08.67

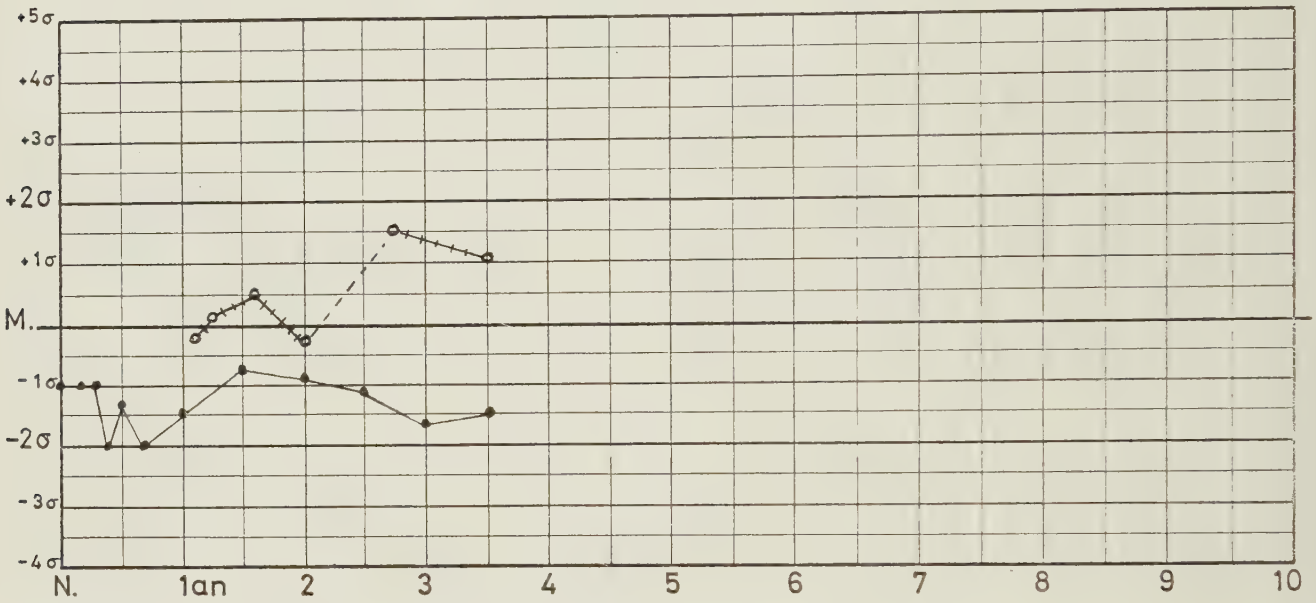
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 29.08.67

Age à l'époque : 4 jours

Recul : 3 ans 6 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel sévère (présumée), PHF Type IV
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisée à 4 jours, en provenance de la maternité pour ambigüité sexuelle.

- Histoire : née au voisinage du terme. 3100 g. Intersexe : déclaration de sexe masculin, puis mutation en milieu pédiâtrique.

- Ant. familiaux : Père et mère en B.S. cousins "germains". 1 frère et 1 soeur aînés en B.S. Aura une autre soeur atteinte d'HSC (obs. 62).

- Examen : 4 jours. 3000 g (- 3 %). 48 cm. Pigmentation diffuse. Intersexe type IV, gonades non perçues. Ionogramme sanguin normal. Premiers vomissements à 8 jours : 2860 g, natrémie normale hyperkaliémie à 6,4. Accès de pâleur 2 jours plus tard : 2780 g (- 10 %), TA à 6, ionogramme d'ISA

- Expertise : Sexe chromatinien négatif à l'arrivée, puis féminin à 1 mois. Caryotype normal 46, XX 17 CS s'élevant jusqu'à 2,5 mg/j et KGS à 6,9 au 11e jour (sous supplément de sel). UIV normale à 1 an 3 mois.

2 - LE TRAITEMENT débute au 12e jour (sel depuis le 10e jour).

Initiation avec Cortisone IM 75, 50 puis 25 mg/j ; sel 2 à 4 g/j ; puis Syncortyl 2 mg tous les 3 jours. 17 CS et KGS normaux en 12 jours. Mais lente reprise pondérale et polyurie qui font augmenter le Syncortyl et associer du K à un mois.
Quelques accès fébriles inexpliqués.

a) Jusqu'à 1 an 10 mois, triple association :

- Cortisone IM progressivement espacée tous les 2,3, 4, 6 et 7 jours jusqu'à 1 an et demi. A cette date augmentation (troubles digestifs), puis reprise à 25 mg tous les 4 à 5 jours.

- Sel 3 g/j associé à Doc IM jusqu'à 1 an et demi (Syncortyl 1 à 1,5 mg/j, puis Doc-retard 15 mg toutes les 3 semaines avec Syncortyl "à la demande" ; puis Syncortyl 2,5 mg tous les 3 à 5 jours). Augmentation à 1 an et demi (troubles digestifs), puis remplacement par Florinef 50 γ /j le sel étant réduit à 1 g/j. Poursuite du K.

Période troublée par de nombreux incidents infectieux jusqu'à 1 an et demi : otite, bronchite, furoncles, un abcès de la fesse, varicelle et "gastro-entérite" fébrile. Syndrôme cushingoïde entre 4 et 6 mois correspondant à une freination biologique forte ; il disparait ensuite avec l'espacement de la cortisone : taille et AO retrouvent la zone normale. TA instable de 6 à 11,5. Séjour en pouponnière depuis l'âge de 3 mois (Dr. CARRON) entrecoupé de plusieurs séjours hospitaliers, sans décompensation véritable, première plastie des OGE à 1 an 3 mois.
Les choses s'améliorent après l'introduction du Florinef et à 1 an 10 mois l'état est très satisfaisant ; mais une HTA à 12/7 fait interrompre le Florinef.

b) Interruption transitoire des minéralocorticoïdes autour de 2 ans.

- Poursuite de la cortisone IM 25 mg tous les 4 jours.

- Sel laissé à 1 g/j et Florinef supprimé pendant plus de 3 mois.

Période sans incident clinique, sinon une prise de poids importante de 2,600 kg en 3 mois et l'apparition de vomissements vers 2 ans 1 mois. (La natrémie est alors à 148 et l'osmolarité à 316). Diminution de la TA à 10. Freination biologique satisfaisante (17 CS à 0,6 et KGS 1,1 à 2,3) mais la maturation osseuse est rapide au cours de cette période (quoique non vérifiée au terme de cette privation).

c) Réintroduction progressive du traitement de la perte de sel

- Florinef repris à 25 γ /j à 2 ans 2 mois et sel augmenté à 2 g/j à 2 ans 4 mois.

- Passage contemporain à l'hydrocortancyl : 2 mg/j jusqu'à 3 ans 1/2. A cet âge il est diminué à 2 mg et 1,5 mg en alternance.

Evolution favorable. TA stable à 10. Bon développement psycho-intellectuel. Rendue à ses parents à 2 ans 9 mois. 2ème intervention plastique sur les OGE. Un nouvel épisode infectieux (furoncles, érisypèle) avec vomissements. Freination biologique bonne et même forte. Stabilité de l'écart entre AO et AS.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal grâce à l'intersexe. Bonne évolution au terme des deux premières années, malgré la multiplicité des épisodes infectieux, et l'existence d'un syndrôme cushingoïde transitoire vers 4 - 6 mois.

b) Perte de sel probablement sévère : Accident du 10e jour. Besoins importants dans la petite enfance. Il semble que la suppression des minéralocorticoïdes consécutive à une surcharge autour de 2 ans soit à l'origine de la maturation osseuse brutale constatée alors. Bon état depuis leur réintroduction.

c) PHF type IV. 1er temps opératoire à 1 an 3 mois (Pr. Ag. DAUDET) : ouverture de l'urèthre et transformation en type III. Réintervention à 3 ans 2 mois. Clitoridectomie. Echec dans la découverte du vagin.
Il s'agit d'un type IV avec atrésie de l'orifice vaginal.

d) Nombreux épisodes infectieux ORL et cutanés. Pas d'infection urinaire.

e) Bon développement psycho-intellectuel après des débuts un peu lents : position assise à 8 mois, AM de 15 mois à 22 mois (QD : 68). Petit retard de langage à 2 ans 7 mois. Mais bon épanouissement. Milieu familial d'origine nord-africaine, assurant bien la réalisation du traitement depuis l'âge de 2 ans 9 mois.

4 - RESULTATS ACTUELS (mars 1971).

- Fille de 3 ans 1/2, traitée avec Hydrocortancyl 2 mg et 1,5 mg en alternance chaque jour, sel 2 g et Florinef 25 γ . TA à 10.
- Légère avance de l'AO et léger retard de taille (écart de 2,5 DS).
- Plastie à compléter sur les OGE (atrésie orificielle du vagin).
- Bon état psycho-intellectuel.
- Voir obs. 62.

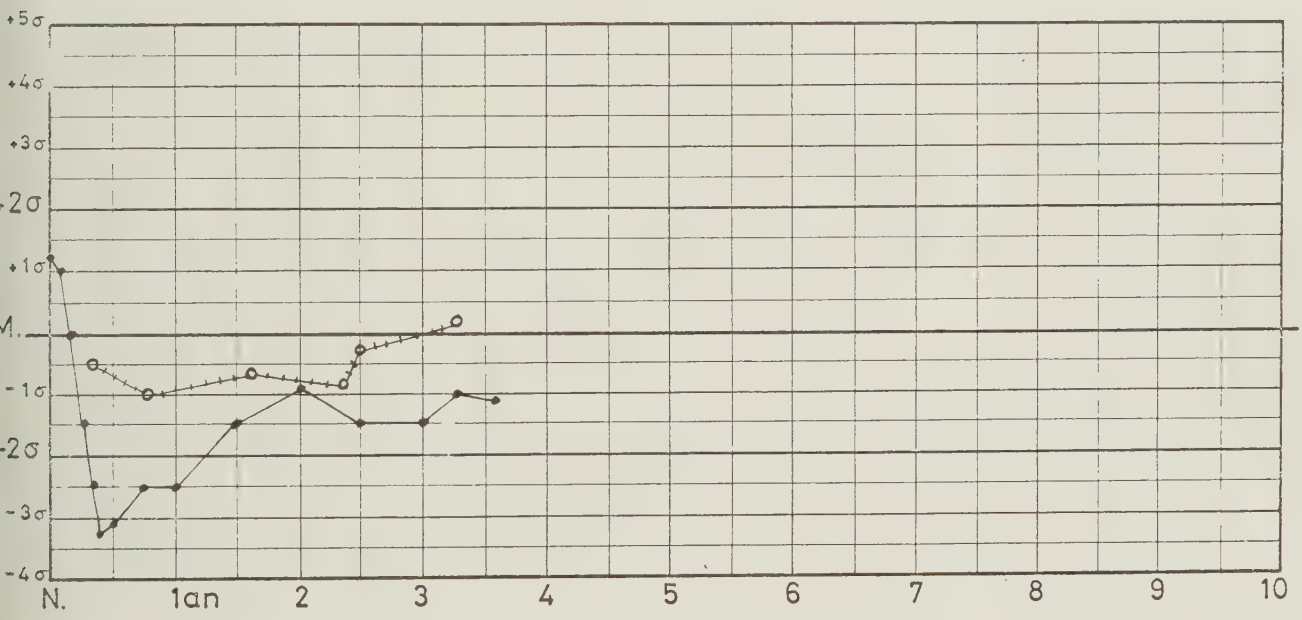
Observation N° 57

Dossiers : 5.572 Professeur Ag. BETHENOD
11.299 Professeur JEUNE

NOM : ABD... Nafissa
Date de naissance : 28.11.67
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 08.12.67
Age à l'époque : 10 jours
Recul : 3 ans 7 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel sévère (présumée), PHF Type III-IV
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisation à 10 jours en provenance de la maternité, pour état intersexué et HSC probable.

- Histoire : Née à terme. 4140 g. Césarienne pour bassin applati. Constatation d'un intersexe (Dr. LA SELVE). HSC probable du fait des antécédents familiaux. Mutation à Lyon à 10 jours.

- Ant. familiaux : Parents en B.S. consanguinité non relevée (elle est coutumière dans cette ethnie). 1 soeur aînée, née par césarienne à 4240 g, porteur d'un PHF et décédée à 2 mois et demi d'une HSC avérée. Un"frère" décédé à 3 mois en dehors de la région. Une soeur et un frère aînés en B.S.

- Examen : 10 jours. 3660 g (- 11,5 %). 52,5 cm (+ 1 DS). Bon aspect général. Intersexe type III-IV, gonades non perçues. TA à 6.

- Expertise rapide, interrompue par une septicémie à E. Coli d'origine urinaire. Sel introduit entre-temps, 3 g/j.
  17 CS : 5 à 1,5 mg/j. KGS : 4,1 à 6,6 mg/j. 17 OHCS 0 à 0,4.
  Sexe chromatinien douteux à cet âge (11 % de corps de Barr). Caryotype normal 46,XX. UIV normale à 2 reprises. Cystographie normale à 10 mois, et imprégnant la cavité vaginale.
  En somme, deficit en 21 hydroxylase, qui semble assez sévère.

2 - LE TRAITEMENT est commencé à 18 jours, dans un contexte septicémique (sel dès le 12° jour).

- Initiation avec Cortisone IM 50, puis 25 puis 20 mg/j et sel 3 puis 4 g/j. Les 17 CS et les KGS sont normalisés en une dizaine de jours. Mais la stagnation pondérale fera introduire la Doc les jours suivants.
  Période troublée par infection urinaire et septicémie (fièvre, ictère, hépato-splénomégalie, cyanose convulsions ; enfin, anémie nécessitant une transfusion).

  Depuis lors, le traitement comporte la triple association, sauf courte interruption de la Doc, de 3 à 6 mois.

  a) Jusque vers 1 an et demi, période marquée par de multiples incidents.

  La Cortisone IM est lentement espacée ; 20 mg/j jusqu'à 3 mois 1/2, puis en général 20 mg tous les 4 jours (mais souvent plus).

  Sel 4 g/j et Syncortyl 1 à 2 mg/j jusqu'à 3 mois. A cette date une pneumopathie fait arrêter la Doc (et réduire le sel) jusqu'à 6 mois. Reprise alors, avec Florinef 50, 100, 200 γ/j jusqu'à un an puis 175 γ/j, avec sel 2 g/j.

  Toute cette première enfance est difficile : Pneumopathie du LSD par fausse route à 40 jours ; nouvel accident du même ordre à 3 mois (pneumo-médiastin, trachéotomie, évolution prolongée sur 1 mois) ; infection urinaire en rechute à 8 mois, à 10 mois, et après 1 an à l'arrêt des antibiotiques, malgré l'intervention précoce réalisée sur les OGE (vers 10 mois). Plusieurs épisodes de diarrhée infectieuse. Varicelle. Un deficit immunitaire est pourtant éliminé par les explorations usuelles. Au total, traitement antibiotique sub-continu, gamma-globulines et surtout augmentation fréquente du traitement corticoïde marquent cette période. Un syndrome de Cushing est noté à 4 mois (remarquer alors le retard de la taille, alors que l'AO est sub-normal, à une période où le traitement de la perte de sel est faible). Ce stigmate de surdosage cortisone régresse ensuite. La freination biologique reste satisfaisante de façon permanente.

  Au terme de cette période, vers 1 an et demi, on constate un état clinique, statural, biologique, osseux, satisfaisant. Seul persiste un retard de l'éveil psycho-moteur. L'enfant n'a pas quitté le milieu hospitalier (Lyon - Giens).

  b) Depuis l'âge de 1 an et demi, les incidents sont moins fréquents et l'équilibre plus facile à obtenir.

  - Passage au Cortancyl, à doses dégressives : 5 puis 4, 3 et 2 mg/j à 2 ans 1/2. Augmentation à 3 mg/j à 3 ans 3 mois du fait d'une défreination.

  - Réduction aussi du traitement de la perte de sel : Florinef abaissé d'abord rapidement à 75 γ/j à 2 ans puis à 50 γ à 2 ans 1/2. Sel stable à 3 g/j.

  L'enfant est placée en pouponnière (Dr. CARRON). On note encore quelques épisodes fébriles avec perte de poids jusqu'à 2 ans, puis la reprise transitoire de l'infection urinaire. A 3 ans : purpura aigu thrombocytopénique. L'évolution est pourtant satisfaisante jusqu'à 2 ans 1/2. A cette date, contemporaine de la réduction du Florinef, apparaît une défreination biologique prédominant sur les KGS et une maturation osseuse plus rapide que ne le voudrait la prise de taille. L'Hydrocortancyl a été augmenté à 3 ans 3 mois mais l'AO n'est pas vérifié depuis.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal par l'intersexe. Evolution très accidentée jusqu'à 1 an et demi, mais néanmoins, le résultat est satisfaisant à ce terme.

b) Perte de sel probablement sévère : pas de collapsus avant l'accident septicémique du 12° jour, mais besoins relativement importants ensuite. Noter la défreination légère contemporaine de la réduction du Florinef depuis l'âge de 2 ans à 2 ans et demi.

c) PHF type III-IV. Cavité vaginale imprégnée au cours de la cystographie à 10 mois. Intervention précoce à cet âge (Dr. CAMPO-PAYSAA). Enfouissement clitoridien et ouverture du SUG. Résultat jugé satisfaisant avec admission d'une bougie n° 9 un an plus tard.

d) Infections multiples, notamment urinaires : graves, responsables de la correction précoce du PHF ; celle-ci n'empêche pas les récidives ultérieures. Infections broncho-pulmonaires graves également. Pas de deficit immunitaire.

e) Difficultés psycho-intellectuelles : QD à 65 à 1 an et demi (Dr. MAER), à 67 à 2 ans et demi (Dr. MAER) et identique encore à 3 ans.
Plusieurs causes possibles : convulsions néo-natales, difficultés de la petite enfance (mais le QD était à 100 à 7 mois), vie permanente en communauté. L'EEG est hypermaturé pour l'âge à 1 an et demi, mal organisé et infravolté à 2 ans et demi. Depuis lors, l'enfant reçoit Largactil 15 gttes/j. Le PC est normal.

4 - RESULTATS ACTUELS

- Fille de 3 ans et demi, traitée avec Hydrocortancyl 3 mg/j, sel 3 g/j et Florinef 50 γ /j. La perte de sel n'est pas certainement équilibrée. TA 8 1/2 à 11 1/2. Reçoit également du Largactil.
- OGE corrigés, avec un résultat satisfaisant.
- Taille et AO satisfaisants.
- Débile moyenne - vit en communauté.

Observation N° 58

Dossier : 11 836 Professeur JEUNE

NOM : VIL... Dominique

Date de naissance : 19.11.68

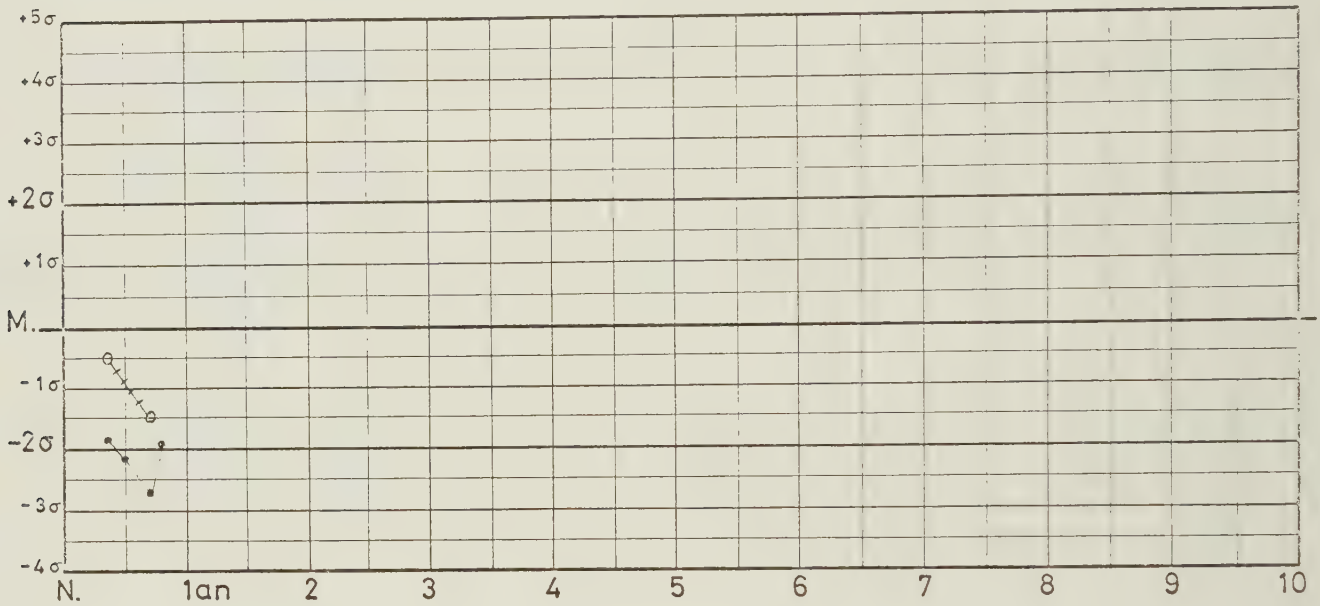
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 07.03.68

Age à l'époque : 3 mois 1/2

Recul : 6 mois (+)

Diagnostic : HSC, perte de sel sévère présumée, PHF Type IV
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC porté hors de Lyon devant un collapsus néo-natal et un intersexe ; transfert à Lyon à 3 mois et demi pour surveillance évolutive.

- Histoire : née à terme. 3.700 g. Intersexe : déclaration de sexe masculin. Hospitalisation d'urgence à 15 jours pour vomissements et collapsus, (Dr. LOTERMAN) : 3310 g (- 10,5 %). Diganostic d'HSC et traitement comme tel. Sortie à 3 mois et demi avec Cortisone IM 10 mg/j, sel 3 g/j, Potassium et Doc I.M. 2,5 mg tous les 2 jours. Placement en pouponnière.

- Transfert à Lyon peu après : 3 mois et demi. 4000 g. 57,5 cm (environ - 2 DS). Faciès légèrement cushingoïde. Hypotonie. Dyspnée asthmatiforme, tachycardie, foie à 3 TDD, TA à 10 ; teint gris, peau sèche ; muguet buccal.

- Expertise : menée après arrêt progressif de la Cortisone : 17 CS et KGS s'élevant jusqu'à 2,5 et 12,2 mg/j, 17 OHCS à 0,8.
CSR à 1,8 mg/m2/j s'élevant à 7 mg/m2/j sous Synacthène. Chromatographie des 17 CS : deficit en 21 hydroxylase . Ce deficit est donc sévère. Mais il y a eu surcharge thérapeutique.

Sexe chromatinien féminin. Caryotype normal 46, XX.
Infection urinaire, tenace et récidivante. UIV : gros reins, mal imprégnés.
Cystographie : absence de reflux.
Génitographie : pas d'imprégnation du vagin.

2 - REPRISE DU TRAITEMENT cortisonique à 4 mois et demi.

La taille est alors inchangée. Reprise de poids notable avec le seul traitement de la perte de se .

a) Réinduction avec Cortisone IM 40, 25 puis 17,5 mg/j. Les 17 CS et les KGS sont normalisés en une quinzaine de jours.

b) L'évolution n'est pas satisfaisante :

- Cortisone 25 mg tous les deux jours jusqu'à 7 mois, puis tous les trois jours jusqu'à 9 mois, pui à nouveau tous les 2 jours.

- Sel 3 à 5 g/j. Syncortyl 2 mg tous les deux jours, puis 2,5 mg/j après un bref essai de Florinef 50 γ tous les deux jours. Adjonction de potassium vers 7 mois.

L'infection urinaire constatée dès l'arrivée s'accompagne de poussées fébriles et contribue à favoriser le surdosage thérapeutique.
A 7 mois, la situation étant contrôlée, il est pratiqué une intervention précoce sur les OGE (Pr. Ag. MOLLARD) : enfouissement clitoridien, ouverture simple du SUG, échec dans la recherche du vagin. Pas d'infection urinaire à cette occasion.

Par la suite, malgré l'espacement de la Cortisone et l'adjonction de potassium l'état n'est pas satisfaisant : stagnation pondérale, retard de croissance et de maturation osseuse ; des accès fébriles inexpliqués obligent à renforcer épisodiquement le traitement cortisonique. Hypotonie, microcéphalie (- 3 DS). Bonne freination biologique. Ionogrammes sanguins normaux. Absence d'infection urinaire. EMG et enzymes musculaires normaux. EEG normal.

A 9 mois sont constatés des signes d'ISA : Natrémie < 130 et K > 5 à plusieurs examens. Mais la TA est à 10 - 11. Le traitement est renforcé. Quelques jours plus tard, constatation d'une nouvelle infection urinaire. Fièvre hectique et décès en collapsus. Le ionogramme sanguin étant normal.

- EXAMEN AUTOPSIQUE :

- Surrénales de 4 et 6 g, d'aspect histologique normal, sauf très discrète fibrose inflammatoire (Dr. J. GILLY).
- Oedème alvéolaire pulmonaire, sans infiltrat cellulaire.
- Cerveau macroscopiquement congestif, mais normal à l'examen histologique.
- Reins normaux.

- EN SOMME :

HSC par deficit sévère en 21 hydroxylase. Surcharge thérapeutique, favorisée par une infection urinaire, puis auto-entretenue, et décès en collapsus hyperthermique à 9 mois et demi.

Intervention précoce sur les OGE, n'évitant pas la récidive de l'infection urinaire.

Surrénales normales, de poids plutôt faible, à l'autopsie.

Observation N° 59

Dossier : 10.666 Professeur JEUNE

NOM : FON... Marie-Christine

Date de naissance : 04.05.68

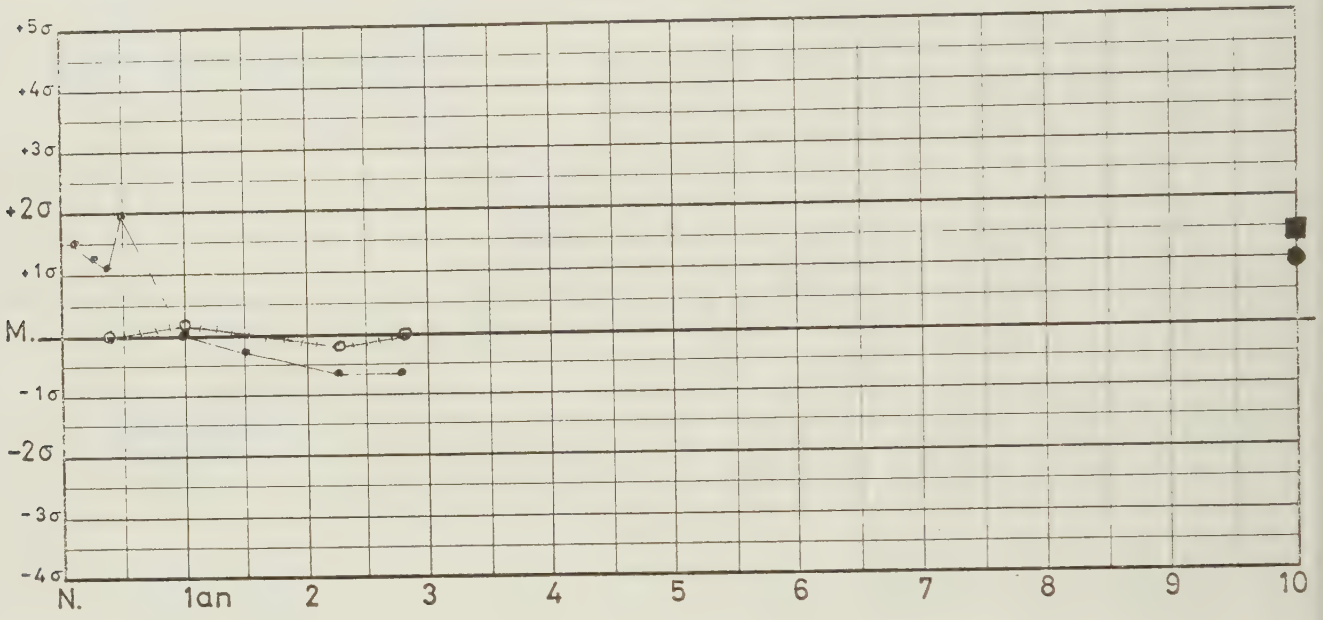
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 09.05.68

Age à l'époque : 5 jours

Recul : 2 ans 9 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel assez sévère (présumée), PHF Type IV
Déficit en 21 hydroxylase.



I - DIAGNOSTIC : Hospitalisée au 5° jour pour intersexe, une soeur étant atteinte d'HSC.

- Histoire : Née à terme. 4300 g. Grossesse normale. Constatation d'un intersexe et déclaration de sexe en suspens.

- Ant. familiaux : Voir obs. 30. Troisième née de parents cousins éloignés. La soeur aînée est atteinte (PHF type III). La deuxième soeur est en B.S.

- Examen : 5 jours. 4060 g (- 5 %). 52 cm. Intersexe type IV. Gonades non perçues. Bon aspect général. Ictère franc. Pas de déséquilibre ionique.

- Expertise : 17 CS jusqu'à 2,8 et KGS 5,8 mg/j s'abaissant avec l'apport de sel, s'élevant légèrement sous ACTH (3 et 11,7 mg/j).
· ASR à 30 µg/m2/j avec 3 g de sel supplémentaire (légèrement abaissé). Découverte d'une infection urinaire à l'arrivée, traitée et guérie.

2 - LE TRAITEMENT débute à 12 jours :

a) Administration de sel 1,5 à 3 g/j, puis Florinef 25 γ/j. Introduction du Cortancyl à un mois et demi 1 mg/j.
Avec le seul traitement de la perte de sel, prise de poids normale. TA normale. 17 CS maintenus entre 1,5 et 2,2 et KGS entre 5 et 7,7.

b) Depuis cette date association triple.

. Cortancyl porté à 2 mg/j à 2 mois puis maintenu à cette dose (sauf 3 mg/j entre 6 et 8 mois).

. Sel 1 g par jour jusqu'à 2 ans 3 mois, puis 2 g/j ; Florinef 25 γ jusqu'à 6 mois puis 50 γ /j.

Otite et infection urinaire à la période néo-natale, guéries en quelques jours avec poursuite des antibiotiques jusqu'à 4 mois. Pas de récidive. Intervention sur les OGE à 6 mois. Coqueluche à 2 ans, bien supportée.Très bon état clinique dans l'ensemble sauf vers 6 mois où la freination est jugée insuffisante sur avance staturale, 17 CS entre 1,5 et 3, KGS entre 8 et 17, polyurie. Le Cortancyl est alors porté à 3 mg/j pendant deux mois.
Très bonne évolution actuelle, clinique, biologique, auxologique.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal du fait des antécédents familiaux et du PHF. Absence de décompensation, avec le traitement précoce de la perte de sel. Bon contrôle de l'évolution.

b) Perte de sel assez sévère : stagnation pondérale jusqu'à 12 jours. ASR un peu abaissé sous supplément de sel. Evolution contrôlée pendant un mois avec ce seul traitement ; moindre élévation des stéroïdes urinaires. Besoins encore assez importants à 2 ans 9 mois.

c) PHF type IV corrigé précocement à 6 mois (Pr. Ag. MOLLARD). Enfouissement du clitoris, et périnéoplastie difficile car l'abouchement vaginal est profond. Un temps plastique ultérieur est prévu sur le vestibule.

d) Infection urinaire découverte à la période néo-natale. Sans récidive ultérieure. Prélèvements pré-opératoires stériles.

4 - RESULTATS ACTUELS (février 1971)

Fille de 2 ans 9 mois équilibrée avec Cortancyl 2 mg/j, sel 2 g/j, Florinef 50 γ /j. Très bon état statural et osseux. TA à 10,5.
Plastie des OGE à compléter secondairement.
Voir obs. 30.

Observation N° 60

Dossier : 13.143 Professeur JEUNE

NOM : CHI... Rabah

Date de naissance : 08.06.68

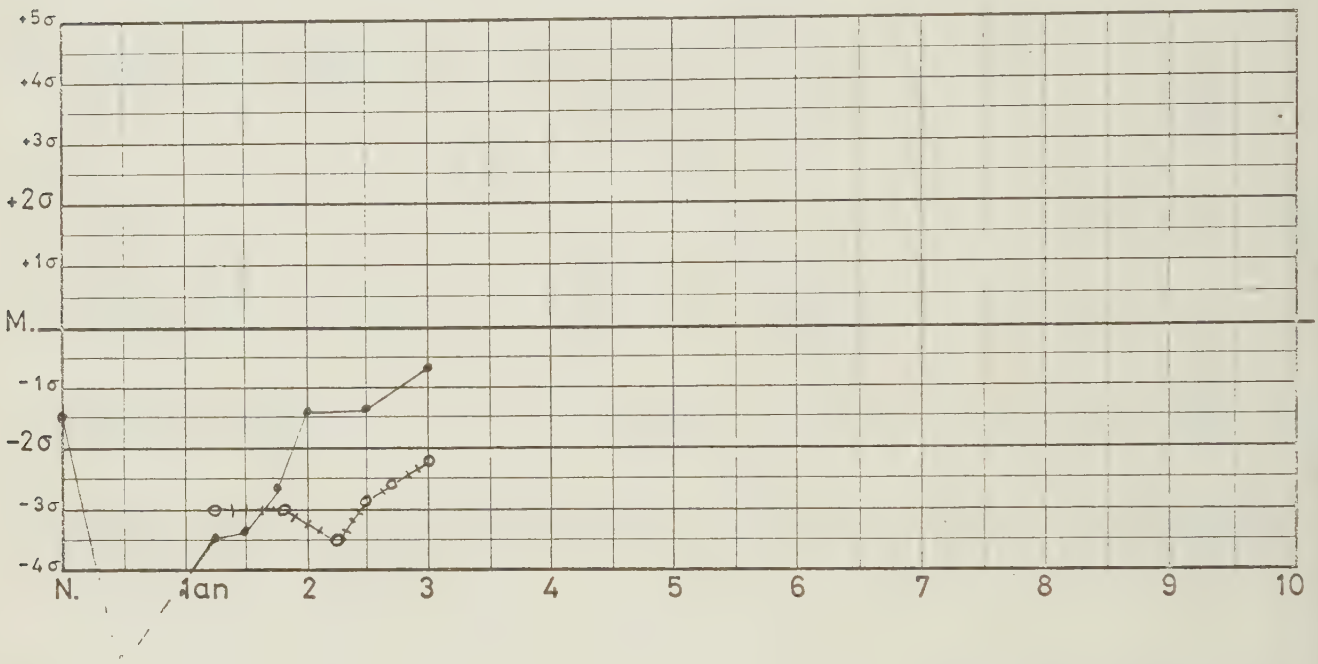
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 31.07.68

Age à l'époque : 2 mois

Recul : 2 ans 4 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel sévère présumée, PHF Type III - IV
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisation hors de Lyon pour prématurité et état intersexué. Transfert 2 mois plus tard pour HSC affirmée et déjà traitée.

- Histoire : Née à 2 mois du terme - 2200 kg - 47 cm - Placement au centre de prématurés (Dr. LA SELVE) : Intersexe, gonades non perçues. Vomissements dès le troisième jour et deshydratation (à 8 jours 1700 g - 23 %). HSC affirmée sur les troubles électrolytiques, les antécédents familiaux et le sexe chromatinien féminin. Traitement comme tel = sel et Doc IM "à la demande" et hydrocortisone 5 à 15 mg/j. Mais l'absence d'amélioration fait muter l'enfant à Lyon. 17 CS à 1,6 mg/j et 17 OHCS à 0,38 à 10 jours.

- Ant. familiaux : Parents cousins "germains" - 2 soeurs en B.S. 1 frère décédé à domicile à quelques jours (PN 1900 gr). 1 soeur décédée en milieu hospitalier le 1er jour de la vie, avec Pl

- Examen : Près de 2 mois (voisinage du terme). 1930 g. 47 cm. Déshydratation. PHF type III à IV. TA à 11. Ionogramme d'ISA (Na = 108, K = 6,8, = Azotémie = 0,50).

- Expertise : en une semaine, après arrêt des glucocorticoïdes, avec sel et Doc "à la demande" (reprise de 300 g pendant cette période) : 17 CS jusqu'à 2,9 - KGS jusqu'à 13,4 mg/j - 17 OHCS à 0,48 - CSR = 1,2 mg/m2/j.

  Vers 1 an et demi : en cours de traitement triple, Na échangeable normal (63,5 mEq/kg) natrémie normale (135 mEq/l), mais activité rénine du plasma élevée à 101 ng/l/mn - UIV et cystographie normales ; imprégnation du vagin vers 4 mois.

2 - LE TRAITEMENT est repris à 2 mois (sel et Doc entre-temps).

Réinduction avec Hydrocortisone per os 50 à 12,5 mg/j et sel 3 à 1 g/j. Amélioration clinique, avec légère surcharge oedémateuse faisant réduire le sel chez cette endant de petit poids. Découverte d'une infection urinaire traitée. Corticoïdes urinaires normaux au 15ème jour du traitement.

a) 1ère année difficile

Cortisone IM 12,5 mg/j (ou 25 mg tous les deux jours) jusqu'à 6 mois, puis 35 mg tous les 3 jours.

Sel 3 à 4 g/j et reprise de la Doc IM : 1 à 1,5 mg/j jusqu'à 5 mois (HTA). Puis Florinef à partir de 6 mois, 50 γ /j, puis 25 γ /j.
Cette période est troublée par une infection urinaire tenace, malgré le traitement antibiotique, constatée à 2 mois, 3 mois, 4 mois (per-opératoire) et 8 mois. Intervention précoce sur les OGE. Bonne freination biologique, mais aussi retard notable de la croissance, ainsi que du développement psychomoteur. A la fin de cette période le traitement peut être allégé.

b) Evolution moins troublée ensuite

Cortisone IM réduite à 15 mg puis 10 mg tous les 3 jours, jusqu'à 1 an et demi.
A cet âge Hydrocortisone per os : 3,75 mg/j pendant un an, puis 5 mg/j.

Sel 3 à 5 g/j. Le Florinef (25 γ /j) est bientôt remplacé par syncortyl 2,5 mg/j ou tous les 2 jours (car poids stationnaire). A 1 an et demi reprise du Florinef à 75 γ /j, dose actuelle. Amélioration staturopondérale et psychomotrice. Pas de rechute de l'infection urinaire, rares épisodes infectieux sans gravité, varicelle bien supportée.

Légère défreination biologique permanente, bien contrôlée, avec progression parallèle de la taille et de l'âge osseux. Augmentation du traitement récente à 2 ans et demi.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal chez une prématurée par l'intersexe et la déshydratation.

Surcharge cortisonique au cours de la première année, favorisée par l'infection urinaire. Puis lente défreination prolongée permettant au retard statural et osseux de se combler progressivement

b) Perte de sel probablement sévère si l'on en juge par son bon contrôle à 2 ans et demi avec 75 γ de Florinef et 5 g de sel.
Noter l'activité rénine élevée en cours de traitement vers 1 an et demi avec un pool sodé normal. Noter aussi la surcharge thérapeutique constatée à 5 mois.

c) PHF type III. Vagin imprégné radiologiquement. Correction précoce à 4 mois en raison de l'infection urinaire (Pr. Ag. MOLLARD) : clitoridectomie et périnéoplastie. Infection urinaire peropératoire et gastro-entérite infectieuse (E. Coli) dans les suites immédiates. Résultat jugé satisfaisant à 1 an.

d) Infection urinaire multirécidivante, avec une récidive post-opératoire, puis la guérison. Traitement anti-infectieux poursuivi jusqu'à 1 an. Une ISA liée à cette infection.

e) Retard psycho-intellectuel d'apparition précoce :QD à 64 vers 1 an (Dr. MAER) et à 80 vers 1 an 3 mois. Marche à près de 2 ans. N'a pas acquis la propreté et ne parle pas à 2 ans et de E.E.G. normal.
Il s'agit d'une prématurée née à 2 mois du terme, qui a souffert de sa perte de sel jusqu'à 2 Elevée jusqu'ici en milieu hospitalier ou en pouponnière.

f) Trouble de la statique : Parésie du MID constatée vers 1 an. Scoliose évolutive (32°) traitée depuis l'âge de 1 an et demi par coquille plâtrée (Pr. Ag. DAUDET). On a noté également une ostéoporose ; et un retard de l'âge osseux (fonction thyroïdienne normale). Ces faits n'ont pa d'explication jusqu'ici.

4 - RESULTATS ACTUELS (janvier 1971)

- Fille de 2 ans et demi, traitée avec hydrocortisone per os 5 mg/j, sel 5 g/j et Florinef 75 L'Hydrocortisone vient d'être augmentée pour une défreination. TA = 9 - 10.
- Taille sub-normale, avec léger retard de l'AO (écart de 1,5 DS).
- OGE corrigés - résultats satisfaisants.
- Retard psycho-intellectuel. A toujours vécu en milieu collectif. Ancienne prématurée.
- Scoliose, Parésie du MID, d'étiologie imprécise.

Observation N° 61

Dossier : FR 8407 Professeur FRANÇOIS

NOM : SAN... Marie Pilie

Date de naissance : 24.08.68

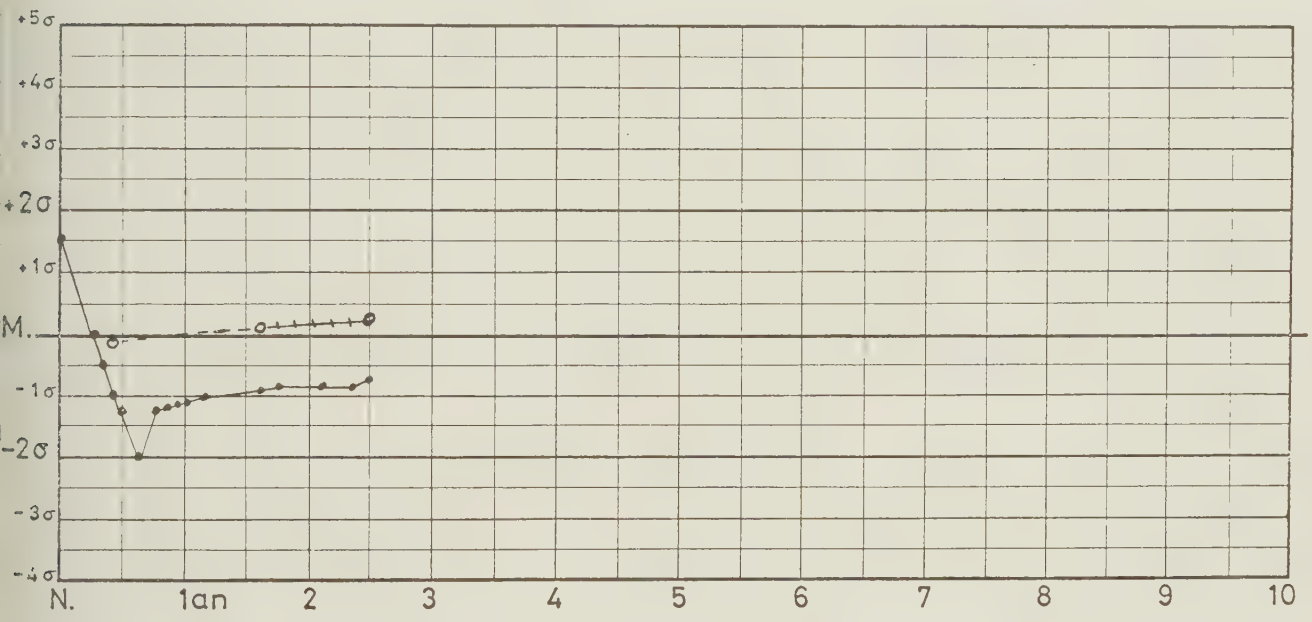
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 26.08.68

Age à l'époque : 2 jours

Recul : 2 ans 8 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel sévère présumée, PHF Type III
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Transfert de la maternité à 2 jours pour ambigüité sexuelle et rétention urinaire.

- Histoire : Naissance à terme. 4400 g. Intersexe : déclaration de sexe différée. Absence de miction spontanée au 2ème jour ; le sondage vésical ramène quelques ml d'urine. Transfert en milieu pédiâtrique.

- Ant. familiaux : Parents en B.S., sans notion de consanguinité. Un frère décédé à 3 mois de déshydratation aigüe. 2 F.C.

- Examen : 2 jours. 4200 g (- 4,5 %), 53,5 cm (+ 1,5 DS). Etat non inquiétant. Intersexe type III avec orifice très étroit, punctiforme, gonades non perçues. TA à 10,5 aux cris. Pas de rétention urinaire constatée, mais infection urinaire. Premiers vomissements à 7 jours : 3860 g (-12 %) et début du traitement à cette date.

- Expertise : menée entre-temps : limitée.

Sexe chromatinien féminin (40 % de corps de Barr). Caryotype normal 46 XX. 17 CS à 9,2 mg/j, KGS à 10,2 et 17 OHCS indosables à 6 - 7 jours. Ionogramme sanguin d'ISA à 7 jours (Na = 135 - K = 6,9 - azotémie = 0,51) avec fuite urinaire de Na contemporaine (Na/K = 3).

2 - LE TRAITEMENT débute au 8ème jour.

Initiation avec Cortisone IM 75 puis 50 mg/j et sel 2 g/j. Absence de prise de poids en une semaine. Cortisone abaissée à 25 mg/j, sel augmenté à 3,5 g et Doc IM 1 puis 2 mg/j. Pas d'amélioration clinique franche mais les corticoïdes urinaires sont dès lors normaux. Infection urinaire traitée et guérie.

a) Jusqu'à 1 an et demi, traitement comme une forme sévère :

- Cortisone IM lentement espacée à 25 mg tous les 2,3 puis 4 jours.
- Sel 4 à 5 g/j et Doc IM 1 à 3 mg/j jusqu'à 6 mois. Adjonction de K. A 6 mois, Florinef 75 à 100 γ /j, et réduction du sel à 3 g.

- Pendant les premiers mois, ouverture du SUG à 4 mois, récidive post-opératoire brève de l'infection urinaire, 2 otites dont l'une avec collapsus. Tendance aux accès fébriles inexpliqués.

- Cliniquement, aspect cushingoïde noté à 2 mois et retard progressif du poids et de la taille jusqu'à - 1,5 DS à - 2 DS à 6 mois ; hypotonie musculaire. La freination biologique est forte (17 CS ≤ 0,4 et KGS ≤ 3,5). Retard de l'AO. Retard psychomoteur.

- Puis lente reprise staturale au cours de l'année suivante, avec l'allègement du traitement, et sans incident notable, en pouponnière (Dr. CARRON).

- Finalement à 18 mois, l'état est jugé assez satisfaisant. La taille est alors à - 0,6 DS. L'AO a progressé, mais une HTA et un léger surplus pondéral font réduire le traitement de la perte de sel.

b) A partir de 1 an et demi, le sel et les minéralocorticoïdes sont réduits :

- Sel 2 g/j et Florinef 50 γ /j.
- Cortisone IM 25 mg tous les 4 jours jusqu'à 2 ans 4 mois. Puis Hydrocortencyl 2 mg/j, puis 3, puis alternativement 3 et 4.

Cliniquement, l'état est stable. Taille et poids suivent leur couloir. L'excès de poids et la tendance hypertensive se maintiennent. Mais la défreination biologique apparaît dès lors (avec prédominance sur les KGS) et à 2 ans et demi l'AO est considéré comme normal, argument pour une maturation rapide.
Une récidive de l'infection urinaire à 2 ans.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal grâce à l'intersexe. L'évolution est marquée par une surcharge cortisonique au cours des 6 premiers mois.

b) Perte de sel certainement sévère, révélée par la décompensation à 7 jours. La réduction de sa correction depuis l'âge de 1 an et demi s'est accompagnée d'une défreination biologique et, semble-t-il, d'une maturation osseuse rapide.

c) PHF type III avec infection urinaire et rétention néo-natale. Orifice punctiforme. Débridage simple (Pr. Ag. CHAPPUIS) à 4 mois : transformation en un type I à II.

d) Infection urinaire constatée à 3 reprises (2 fois après l'intervention).

e) Retard psychomoteur précoce, en voie d'amélioration : QD à 45 à 1 an (Dr. DUFFOURT), après une période de surcharge cortisonique. QD à 90 - 95 (Dr. MOREAU) à 2 ans et demi. A toujours vécu en milieu hospitalier ou en pouponnière. Les parents ne parlent pratiquement pas le Français.

4 - RESULTATS ACTUELS (avril 1971)

- Fille de 2 ans 8 mois traitée avec Hydrocortancyl 3 et 4 mg/j en alternance, sel 2 g/j et Florinef 50 γ /j. La perte de sel ne parait pas certainement compensée. TA 9 à 11.
- Taille sub-normale et AO considéré comme normal.
- OGE à corriger.
- Etat psycho-intellectuel satisfaisant. Vit en collectivité. Parents non francophones.

Observation N° 62

Dossier : FR 8363 Professeur FRANÇOIS

NOM : CHE... .Zalida

Date de naissance : 26.09.68

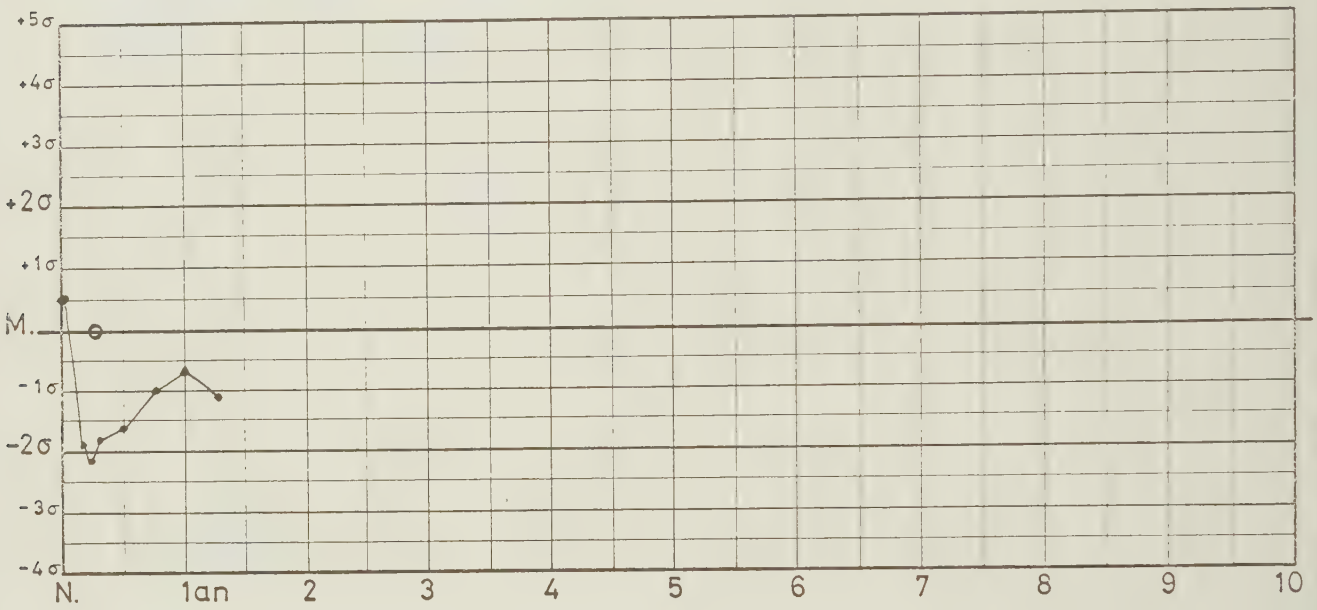
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 02.10.68

Age à l'époque : 6 jours

Recul : 2 ans 6 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel sévère présumée, PHF Type V
Déficit en 21 hydroxylase.



1 - DIAGNOSTIC : Transfert de la maternité à 6 jours pour ambigüité sexuelle, une soeur étant atteint d'HSC (obs. 56).

- Histoire : née à terme. 3460 g. Grossesse normale. Intersexe : déclaration de sexe masculin, mais constatation d'une "cryptorchidie" bilatérale. Transfert en milieu pédiâtrique.

- Ant. familiaux : voir obs. 56.

- Examen : 6 jours. 3180 g (- 8 %). 51 cm. Etat non inquiétant. Intersexe type V. TA à 8,5. Les premiers vomissements apparaissent à 10 jours. A 13 jours : 2960 g (- 14,5 %), collapsus. TA à 8,5. Début du traitement.

- Expertise menée entre-temps, limitée :

. Sexe chromatinien douteux , puis féminin à un mois. Caryotype normal 46 XX.

. Ionogrammes sanguin et urinaire caractéristiques.

. 17 CS à 5,6 et KGS à 11,4 mg/j à 11 - 12 jours.

A 2 ans et demi UIV : petit rein droit, avec arbre pyélo-calicial normal.

2 - LE TRAITEMENT est commencé à 13 jours :

- Initiation avec Cortisone IM 50 puis 25 mg/j, sel 3,5 g/j puis Doc IM 1 mg/j. Association de K. Période troublée par une infection ORL et bronchite. Mais l'état clinique et biologique s'améliore, avec prise de poids et normalisation progressive de corticoïdes urinaires.

a) Jusqu'à 1 an 4 mois, traitement comme une forme assez sévère.

- Cortisone IM espacée lentement à 25 mg tous les 2, 3 puis 4 jours.
- Sel 3 à 4 g et Syncortyl 1,5 à 3 mg/j jusqu'à 4 mois et demi. Puis Florinef 50 γ /j et sel 2 g/j. Association de K.

Période marquée par une infection urinaire à 2 mois, rapidement guérie, une infection ORL et bronchique à 3 mois, une diarrhée infectieuse à 4 mois, une otite à 1 an. Débridage uréthral précoce.
Dans l'ensemble bonne évolution clinique sauf surcharge cortisonique au cours des 4 premiers mois, qui s'efface progressivement ensuite. Bonne freination biologique. Antibiothérapie prolongée.
A 1 an 4 mois l'état est satisfaisant, mais une HTA à 12 et un excès pondéral de 2 DS/T font diminuer le traitement de la perte de sel.

b) Depuis 1 an 4 mois : réduction du Florinef puis du sel.

- Florinef 25 γ /j et sel 2 puis 1 g/j. Poursuite du K.
- Cortisone IM bientôt augmentée : 25 mg tous les 3 jours jusqu'à 2 ans 2 mois ; puis hydrocortancyl 2 mg/j.

Période marquée par la plastie des OGE et la survenue d'infections urinaires à plusieurs reprises ensuite.
Cliniquement, vomissements dans les semaines qui suivent la réduction du Florinef, puis amélioration mais persistance de l'excès pondéral et de la tendance hypertensive (9 1/2 à 10 1/2).
Léger gain de taille, celle-ci suivant la ligne "moyenne", mais surtout maturation osseuse rapide jusqu'à 2 ans 3 mois, l'AO est de plus de 4 ans.
Biologiquement, bonne freination jusqu'à l'introduction de l'hydrocortancyl puis défreination (17 CS autour de 2 et KGS de 6 à 13).

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal par l'intersexe et les antécédents familiaux. Bonne évolution jusque vers 1 an et demi. La perte de sel semble à l'origine du moins bon résultat ultérieur.

b) Perte de sel probablement sévère : collapsus à 13 j. Besoins importants pendant les premiers mois. La diminution du Florinef à 1 an 4 mois, puis du sel s'est accompagnée d'une défreination nécessitant d'assez fortes doses de glucocorticoïdes. Maturation osseuse rapide. Taille restant normale.

c) PHF type V : avec "phimosis" serré. Débridage précoce à 7 mois, en raison d'une infection urinaire constatée auparavant. Plastie vraie à 2 ans 1 mois (Pr. Ag. CHAPPUIS) : clitoridectomie. Echec de la périnéoplastie (cavité vaginale non identifiée). Indication de réintervention ultérieure.

d) Infections fréquentes surtout urinaires : celles-ci à 2 mois, et surtout à 3 reprises depuis l'intervention, avec fièvre, vomissements et perte de poids nécessitant l'hospitalisation. Installation à cette date d'une grande anémie hypochrome. L'UIV montre un petit rein droit dont l'arbre pyélo-caliciel est normal.

e) Bon développement psycho-moteur : marche avant 1 an et demi. QD à 90 à cet âge (Dr. PASQUIER). Premiers mots avant 2 ans. Développement psycho-moteur considéré comme normal à 2 ans 3 mois. N'a pas quitté jusqu'ici le milieu hospitalier ou la Pouponnière (Dr. CARRON). Parents d'origine Nord-Africaine.

4 - RESULTATS ACTUELS (avril 1971)

Fille de 2 ans 6 mois traitée avecHhydrocortancyl 2 mg/j, sel 1 g/j et Florinef 25 γ . TA 9 1/2 à 10 1/2. La perte de sel ne parait pas certainement équilibrée.
Taille normale, mais maturation osseuse très avancée.
Tendance à l'obésité.
Infection urinaire subintrante. Petit rein droit à l'UIV.
Plastie des OGE à compléter.
Développement psycho-moteur normal.
Voir obs. 56.

Observation N° 63

Dossier : 11 814 Professeur JEUNE

NOM : LORI... Vincenzina

Date de naissance : 03.09.59

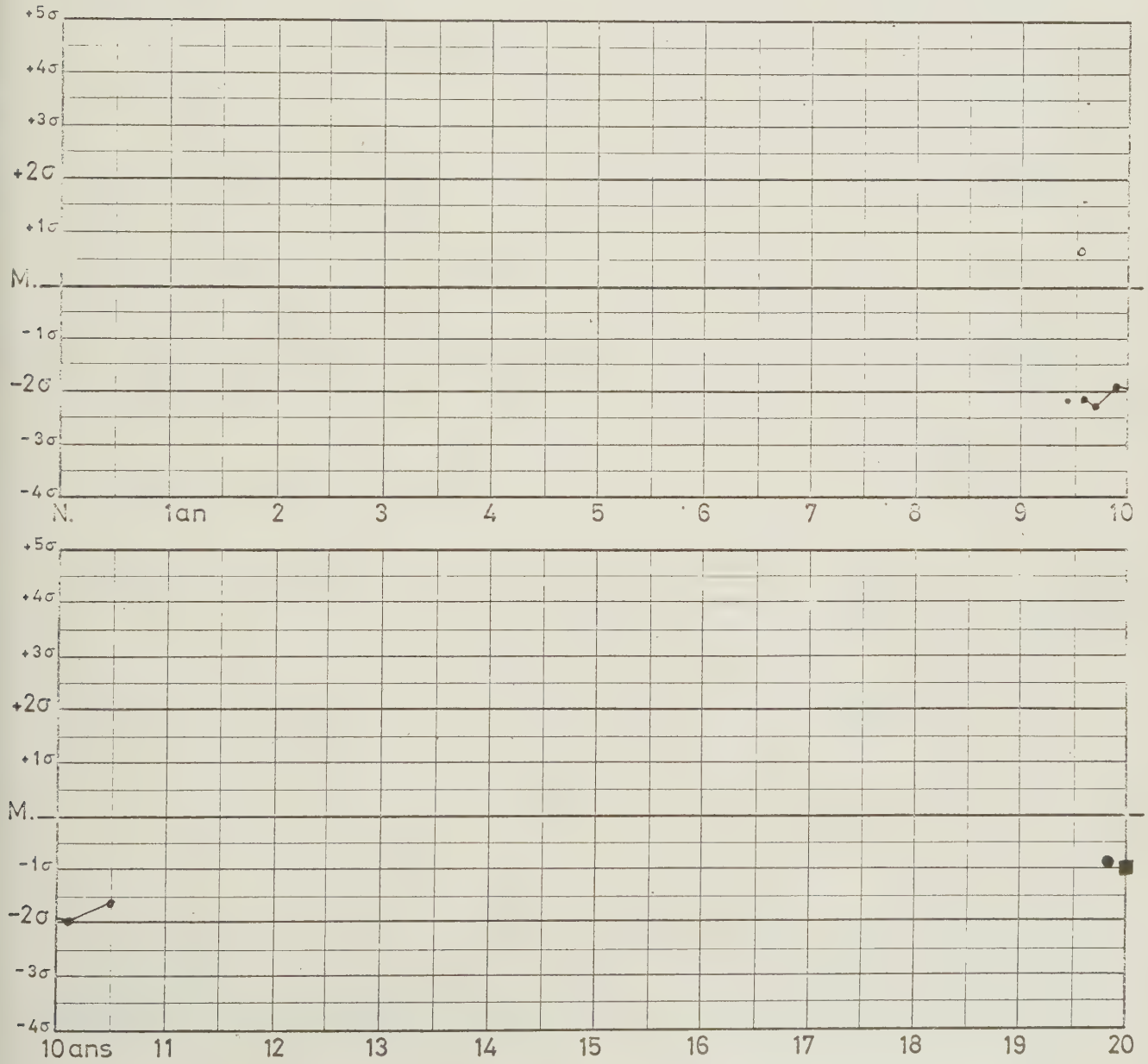
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 29.03.69

Age à l'époque : 9 ans 7 mois

Recul : 9 mois (Perdue de vue)

Diagnostic : HSC, perte de sel très sévère prouvée, PHF Type IV
Déficit en 21 hydroxylase.



TAILLE : MATURATION : TAILLE PÈRE : MÈRE :

exprimés en écart à la moyenne (σ) selon l'âge et le sexe génétique.

1 - DIAGNOSTIC : porté hors de Lyon devant un collapsus avec déshydratation survenu vers le 15e jour de la vie, associé à un intersexe. Transfert à 9 ans 1/2 pour la plastie des OGE.

- Histoire : Née à terme. 3 800 g. Décompensation rapide et hospitalisation d'urgence à la période néo-natale (Dr. MARTIN). Diagnostic affirmé et traitement entrepris à 3 semaines. Evolution satisfaisante jusqu'à 5 ans : marche à 1 an 1/2, taille normale à ce terme. Par contre, entre 5 et 8 ans, l'état est moins satisfaisant : nombreuses ISA, et croissance ralentie ; à 7 ans, à la suite de l'un de ces accidents et de sa réanimation, on constate une paralysie du MID, qui évolue vers la rétraction et le raccourcissement. Depuis l'âge de 8 ans, l'état est bien contrôlé avec Cortancyl 15 mg/j. Syncortyl IM 2 fois par semaine et sel à volonté. La taille reste un peu faible. L'enfant a eu la plupart des maladies infectieuses habituelles : rougeole, coqueluche, rubéole, oreillons, varicelle. D'autre part, les parents n'ont jamais accepté le sexe féminin de leur enfant, s'opposant jusqu'ici à la plastie chirurgicale. Ils s'opposent également à la scolarisation.

- Ant. familiaux : Voir obs. 54. Il s'agit de la 2ème née. La soeur ainée était mort-née. Sur les 7 autres frères et soeurs, une seule est en B.S., le dernier né est traité pour HSC, tous les autres sont morts, très suspects d'HSC.

- Examen : 9 ans 7 mois. 1,21 1/2 m (environ - 2 DS). Poids normal pour la taille. TA à 12/8. PHF type IV : hypospade balano-pénien avec gonades non perçues. Morphotype féminin prépubère. Age osseux normal (10 ans). Séquelles de paralysie, rétractiles, du MID.

- Expertise menée en 1 mois, après l'arrêt du traitement. 17 CS jusqu'à 31,7. KGS jusqu'à 271 mg/j. Ces chiffres sont moins élevés sous Synacthène (19,7 et 148). La métopirrone élève seulement les KGS, jusqu'à 200 mg/j. CSR très bas à 3,4 mg/m2/j. Chromatographie des 17 CS : déficit en 21 hydroxylase. L'arrêt du traitement entraîne des malaises ; l'excrétion urinaire correspond à 9 g de sel par jour. On doit reprendre le sel et la Doc : avec 6 g de sel par jour et 5 mg de Syncortyl par semaine, l'activité rénine reste très élevée à 144 ng/l/mn. Avec 6 g de sel et 2,5 mg de Syncortyl par jour, elle est normalisée à 10,7 mg/l/mn. Sexe chromatinien féminin. Vaginographie "négative". QD à 55 (Dr. MAER), mais l'enfant n'est pas scolarisée. EEG un peu irrégulier et instable.

En somme : Déficit sévère en 21 hydroxylase.

2 - LE TRAITEMENT est repris au complet à 9 ans 8 mois et comporte la triple association :

Cortancyl 10 mg tous les 2 jours, puis 7 mg/j.
Sel 4 g et Syncortyl 2,5 mg/j ; puis sel 3 g et Florinef 75 γ /j.

Intervention sur les OGE à 9 ans 10 mois avec reprise opératoire quelques jours plus tard. Suites simples. L'enfant fait ensuite un séjour de quelques mois au centre hélio-marin de Giens (Dr. HERMIER). Il est alors pratiqué une arthrodèse sous-astragalienne sur le pied droit (Pr. Ag. REBOUILLAT).

Elle est rendue à sa famille à 10 ans 1/2 puis perdue de vue.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal et traitement hors de Lyon jusqu'à 9 ans 1/2. Evolution difficile entre 5 ans et 8 ans, puis mieux contrôlée. Résultat statural assez favorable.

b) Perte de sel très sévère : Décompensation néo-natale, besoins encore importants à 10 ans, vérifiés par les dosages de l'activité rénine. Il n'est pas précisé si les difficultés rencontrées entre 5 et 8 ans correspondaient à la réduction de la compensation saline et minéralocorticoïde.

c) PHF type IV : échec de la vaginographie. L'intervention à 9 ans 10 mois (Pr. Ag. MOLLARD), découvre pourtant l'implantation vaginale et permet la périnoplastie. Essai d'enfouissement ; mais nécessité de clitoridectomie peu après pour lachâge de suture. L'orifice vaginal admet une bougie N° 13. Pas d'infection urinaire. Protection anti-infectieuse systématique. Noter l'opposition des parents à cette intervention jusqu'ici. L'enfant porte encore un prénom masculin au moment de l'admission à 9 ans 1/2.

d) Pas de puberté à 10 ans. Elle n'est pas signalée non plus à 10 ans 1/2.

e) Retard psycho-intellectuel avec QD à 55 chez cette enfant jusque là non scolarisée (par opposition des parents). L'appréciation des troubles de l'identification sexuelle n'est guère possible dans ces conditions. EEG mal organisé.

f) Séquelles orthopédiques du MID, ayant nécessité une arthrodèse.

4 - RESULTATS (Mars 1969)

Fille de 10 ans 1/2, prépubère, équilibrée avec Cortancyl 7 mg/j , sel 3 g et Florinef 75γ /j.
Assez bon état statural et osseux, avec un écart cependant de 3 DS.
Les parents ne sont pas grands.
OGE féminins.
Retard mental important. Absence de scolarisation.
Difficultés familiales.
Voir Obs. 54.

L'enfant est alors rendue à sa famille et suivie hors de Lyon (Dr. MARTIN).

Observation N° 64

Dossier : 6453 F Professeur LARBRE

NOM : DOS... Maryline

Date de naissance : 20.10.63

Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 14.06.69

Age à l'époque : 5 ans 8 mois

Recul : 1 an 9 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel potentielle prouvée, pseudo-puberté précoce hétéro-sexuelle (PHF Type 1)
Déficit en 21 hydroxylase.

1 - DIAGNOSTIC : Hospitalisation hors de Lyon vers 5 ans pour pseudo-puberté précoce hétéro-sexuelle, avec son frère (obs. 65). Transfert quelques mois plus tard pour confirmation d'une HSC.

- Histoire : Née à terme. 3 550 g. 52 cm. Aucun phénomène anormal dans la petite enfance, sinon pigmentation et avance staturale toujours notée. Premiers mots à 1 an, marche à 1 an 2 mois. Vaccin DT coq. Polio, rougeole, oreillons, varicelle, sans gravité particulière. A 3 ans, pilosité pubienne ; à 4 ans 1/2 séborrhée. Préfère les jeux et la compagnie des garçons. A 5 ans, consultation auprès d'un pédiâtre (Dr. THEVENON). Hospitalisation : FSH < 5 US, 17 CS à 7 mg/j et PGT à 4,5 mg/j. Puis transfert à Lyon.

- Ant. familiaux : parents en BS, non consanguins (1,90 - 1,60). Le frère aîné est hospitalisé en même temps pour une pseudo-puberté précoce. Pas d'autres collatéraux.

- Examen : 5 ans 8 mois - 1,24 m (+ 3,2 DS, taille de 8 ans) - 26,500 kg (+ 1 DS/T). Morphotype discrètement androïde. Duvet généralisé, tendance à l'acné. PII,S = 0. Hypertrophie clitoridienne discrète (1 cm). Pigmentation TA à 10,5. AO très avancé, voisin de la maturation pubertaire.

- Expertise réalisée en 1 mois :

Rx du crâne et F.O. normaux. FSH < 3 US
Urocytogramme infantile normal.
QD à 113 (Dr. MAER). AM à 5 ans 9 mois au G et 6 ans 5 mois au BSZ.
Ionogramme sanguin normal. Na/K urinaire = 2.
17 CS jusqu'à 13,1 mg/j, KGS jusqu'à 28 et 17 OHCS jusqu'à 3,64.
Chromatographie des 17 CS = déficit en 21 hydroxylase.
CSR à 13,6 mg/m2/j, dans les conditions de base, s'élevant à 30,3 sous synacthène ordinaire et régime sans sel.
Dans les conditions de base : ASR normal à 73 µg/j, et activité rénine franchement élevée à 79 ng/l/mn. Le régime sans sel strict fait perdre plus d'1 kg (-5 %) et élève l'ASR à 356 et l'activité rénine à 540.
Après début du traitement par cortancyl, l'activité rénine est beaucoup moins élevée, à 17,3 ng/l/mn.

En somme : déficit léger en 21 hydroxylase. Perte de sel potentielle.

2 - LE TRAITEMENT débute à 5 ans 9 mois, purement freinateur :

Cortancyl 7,5 mg/j pendant 3 mois, puis 5 mg/j les 6 mois suivants. Puis augmentation progressive à 7,5, 10, puis 15 mg/j. Les premiers mois sont marqués par un ralentissement de la croissance (+ 3 DS au bout de 6 mois de traitement, au lieu de 3,2 DS). Le morphotype reste masculin. La TA est plutôt plus basse à 7,5. Mais à 6 ans 1/2, le traitement doit être progressivement augmenté en raison d'un échappement biologique (17 CS 4 à 10 et KGS 9 à 28). La taille suit désormais son couloir (+ 3 DS à 6 ans 10 mois). Il s'agit très probablement de la puberté débutante si l'on en juge par la maturation osseuse constatée initialement.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic tardif à 5 ans 8 mois, près de 3 ans après l'apparition de la pilosité pubienne. Le pronostic de taille définitive n'est pas bon si l'on considère que la maturation osseuse est beaucoup plus avancée que ne le voudrait l'âge statural. Biologiquement, il s'agit d'un déficit léger.

b) Perte de sel potentielle prouvée par les épreuves biologiques dynamiques. Elle ne s'est jamais manifestée spontanément.

c) PHF type I simple.

d) Puberté probablement en cours, dont les premières manifestations semblent être apparues au cours de la 7ème année.

e) Pas de déficit intellectuel. Légère masculinisation psychique.

4 - RESULTATS ACTUELS (Mars 1971)

Fille de 7 ans 5 mois traitée avec cortancyl 15 mg/j.
Echappement biologique presque certainement pubertaire.
L'AO semble en avance de plusieurs DS sur la taille. Malgré l'avance staturale actuelle (+ 3 DS) la taille définitive sera sans doute faible. Les parents sont plutôt grands.
Pas de difficultés psycho-intellectuelles notables.
Voir observation N° 65.

Observation N° 65

Dossier : 6454 G Professeur LARBRE

NOM : DOS... Alain

Date de naissance : 27.02.60

Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 14.06.69

Age à l'époque : 9 ans 4 mois

Recul : 1 an 8 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel potentielle prouvée, pseudo-puberté précoce
Déficit en 21 hydroxylase.

I - DIAGNOSTIC : Hospitalisé hors de Lyon vers 9 ans pour pseudo-puberté précoce. Transfert à quelques mois plus tard pour HSC, avec sa soeur (Obs. 64).

- Histoire : né à terme - 3 750 g - 51 cm. Vomisseur habituel, sans jamais de déshydratation aiguë. Pigmentation et avance staturale notées précocement. Premiers mots et marche à 1 an 3 mois. VAV, DT coq-Polio, rougeole, coqueluche, oreillons, varicelle, sans gravité particulière. La macrogénitosomie, la pilosité pubienne sont apparues dans la 2ème enfance. Hospitalisation vers 9 ans (Dr. THEVENON) du fait des manifestations analogues notées chez sa soeur : FSH < 5 US, 17 CS à 4,9 mg/j. Transfert à Lyon.

- Antécédents familiaux : voir observation N° 64. Les deux enfants de la fratrie sont atteints.

- Examen : 9 ans 4 mois - 1,42 m (+ 2 DS, taille de 11 ans 4 mois) - 34,700 Kg (normal pour la taille). Morphotype d'un garçon en début de puberté. PII - AO - Pas de pilosité faciale. Pas de mue vocale. Macrogénitosomie (Penis 8 x 7), sans érection. Prostate non perçue. Mais testicules infantiles (1,5 x 1). Pigmentation généralisée. TA à 9 - 10,5. Maturation osseuse se situant dans la zone pubertaire.

- Expertise menée en 1 mois :

FO et Rx du crâne normaux - FSH < 3 US
Urocytogramme montrant une imprégnation androgénique "normale".
QD à 9I (Dr. MAER) : 8 ans 7 mois au BSZ et 9 ans 3 mois au G.
Caractère anxieux.
Ionogramme sanguin normal. Na/K urinaire voisin de 2.
17 CS jusqu'à 14,6 mg/j et KGS jusqu'à 20,2. 17 OHCS jusqu'à 3,9. Chromatographie des 17 CS = déficit en 21 hydroxylase.
CSR à 11,3 mg/m2/j dans les conditions de base, s'élevant à 29 sous synacthène ordinaire et régime sans sel.
Dans les conditions de base : ASR très élevé à 339 µ g/j, avec activité rénine légèrement augmentée à 19 ng/l/mn. Le régime sans sel strict élève l'un et l'autre (respectivement 490 et 30,5), tandis que l'enfant perd près de 2 kg (- 5 %). Dans les mêmes conditions de régime, l'ACTH augmente encore l'ASR (à 794) tandis que l'activité rénine est un peu moins élevée (17,3).

En somme : Déficit en 21 hydroxylase léger, avec perte de sel potentielle.

2 - LE TRAITEMENT débute à 9 ans 5 mois, purement freinateur :

- Cortancyl 10 mg/j pendant 3 mois, puis 7,5 mg/j jusqu'à 10 ans 1/2. La posologie doit être portée ensuite à 10 puis 15 mg/j. Ralentissement de la croissance au cours des premiers mois (+ 1,5 DS vers 10 ans, au lieu de + 2 DS). Mais par la suite, la taille suit ce nouveau couloir et l'absence de freination biologique fait augmenter la posologie. L'enfant traverse la puberté.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic tardif vers 9 ans, grâce à la pseudo-puberté précoce hétérosexuelle constatée chez la soeur (obs. 64). Biologiquement déficit mineur dans chacune de ces 2 observations. La maturation osseuse pubertaire est atteinte ici au moment où débute le traitement. Le pronostic de taille définitive est réservé.

b) Perte de sel potentielle prouvée biologiquement, sans autre manifestation clinique que la tendance aux vomissements dans l'enfance.

c) Puberté en cours, nécessitant une freination forte.

d) Difficultés psycho-intellectuelles mineures. QD à 93. Timidité. Anxiété. Scolarité normale pour l'âge.

4 - RESULTATS ACTUELS (Février 1971)

Garçon de 11 ans traité avec Cortancyl 15 mg/j. En cours de Puberté.
La taille (1,45 m à 10 ans 1/2) correspond à celle d'un garçon de 12 ans, et la taille définitive sera sans doute assez faible, en raison de la maturation osseuse plus avancée. Les parents sont plutôt grands.

Caractère timide et anxieux au moment du diagnostic. Scolarité normale.

Voir observation N° 64.

Observation N° 66

Dossier : 12.843 Professeur JEUNE

NOM : THO... Laurence

Date de naissance : 11.07.69

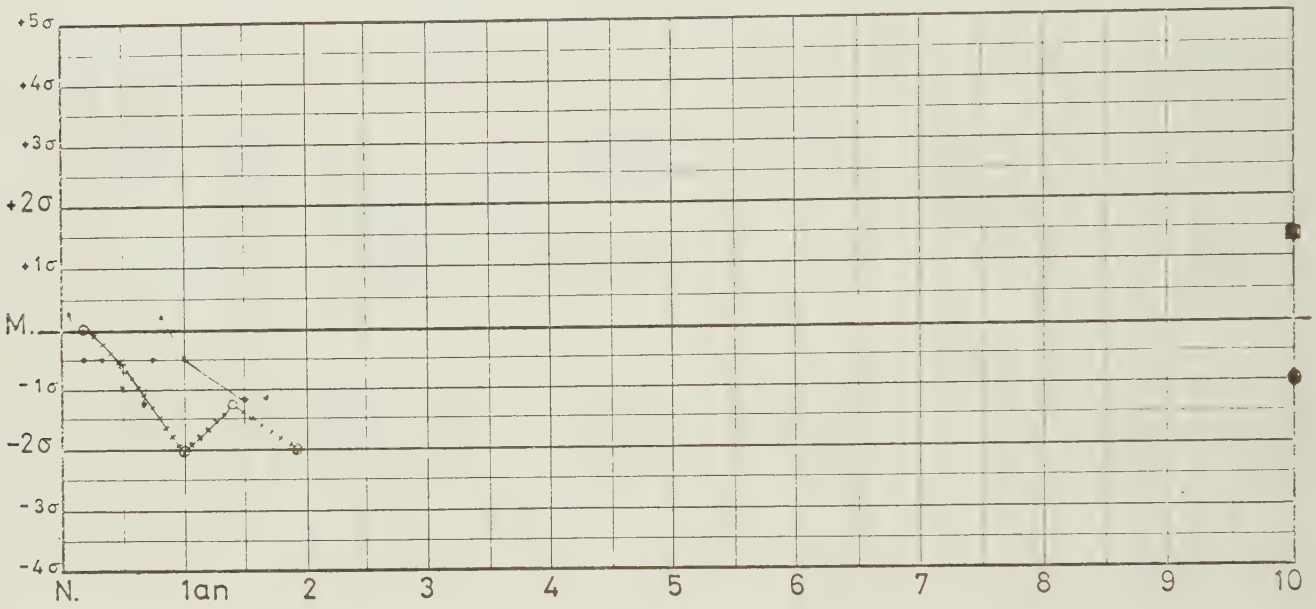
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 02.09.69

Age à l'époque : 1 mois 3 semaines

Recul : 1 an 6 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel sévère (présumée), PHF Type V
Déficit en 21 hydroxylase.



I - DIAGNOSTIC : Hospitalisation hors de Lyon vers 1 mois pour déshydratation. Transfert 3 semaines plus tard avec le diagnostic d'HSC probable.

- Histoire : Née à terme. 3 900 g. Grossesse normale. Déclaration de sexe masculin et constatation d'une "cryptorchidie" bilatérale. Difficultés alimentaires précoces ; multiples changements de lait. Hospitalisation à 27 jours (Dr. BOUTTIER) : 3 260 g. 53 cm. Athrepsie, excitation psycho-motrice. OGE pigmentés avec "pénis" coudé. Otite. Ionogramme sanguin évocateur d'ISA (hyponatrémie, hypochlorémie, kaliémie à 5).
  Traitement par injection de Doc IM, mais persistance de difficultés alimentaires et accès de pâleur. Mutation à Lyon au bout de 3 semaines.

- Ant. familiaux : Parents non mariés, consanguinité non précisée (1,80 - 1,54). Pas d'autre enfant.

- Examen à l'arrivée : 50 jours. 3 700 g. 56 cm. Déshydratation, teint gris, pigmentation des OGE et des mamelons. Intersexe type V. TA à 4. Ionogramme d'ISA.

- Expertise menée en 1 semaine, avec sel 3 g/j et Doc IM 5 puis 2,5 mg/j. Reprise de 300 g pendant cette période.
  17 CS jusqu'à 5,5 mg/j et KGS jusqu'à 35, moins élevés sous Synacthène.
  CSR à 16 mg/m2/j sous Synacthène.
  Natriurie abaissée après Doc IM.
  Chromatographie des 17 CS : déficit en 21 hydroxylase. Ce déficit apparaît donc assez sévère.
  Sexe chromatinien féminin. Caryotype 46, XX normal.
  Génitographie réalisée à 4 mois, imprégnant le vagin (très postérieur).
  UIV et cystographie normales à 6 mois.

2 - LE TRAITEMENT est complété à 2 mois.

a) Initiation avec hémisuccinate d'hydrocortisone I.V. 75 puis 50 mg, et rapidement Cortisone IM : 25 puis 12,5 mg/j. Poursuite du sel à 3 g/j et de la Doc IM : 2,5 mg tous les 3 jours. 17 CS et KGS normalisés au 15e jour, mais le poids reste stationnaire, et fait augmenter l'apport des minéralocorticoïdes.

b) Depuis lors, triple association en permanence :

- Cortisone IM rapidement espacée : 12,5 mg tous les 2 - 3 puis 4 jours (à 3 mois), puis 15 mg tous les 4 jours (à 5 mois 1/2). Enfin Hydrocortisone per os 5 mg/j depuis l'âge de 7 mois 1/2.

- Sel 3g/j et Florinef 25 γ/j de 3 mois à 8- 9 mois puis 50 γ/j.
  Evolution troublée sous l'angle génito-urinaire : bon état jusqu'à 4 mois, sauf persistance d'une légère hyperazotémie, sans infection urinaire à cet âge. A 4 mois, clitoridectomie ; suites troublées par rétention vésicale, fièvre, et infection urinaire avérée : augmentation du traitement glucocorticoïde ; et réalisation d'une périnéoplastie précoce à 6 mois. Disparition de l'infection urinaire.
  Evolution satisfaisante sous l'angle clinique, biologique, auxologique et psychomoteur depuis lors.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal tardif par l'athrepsie. Bon contrôle évolutif au cours de la première enfance. Taille et AO comparables, à - 1 DS vers 1an 1/2.

b) Perte de sel probablement assez sévère : décompensation entre 1 et 2 mois, besoins relativement importants ensuite. L'évolution staturale et osseuse permet d'affirmer qu'elle est actuellement bien compensée.

c) PHF type V. Génitographie imprégnant le vagin à 4 mois. Clitoridectomie à 4 mois suivie d'infection urinaire grave. Réalisation alors d'une périnéoplastie précoce, à 6 mois. (Pr. Ag. MOLLARD) : suture du vagin à la peau sans tension ; suture difficile de l'urèthre sur une sonde. Suites simples, mais désunion postérieure des grandes lèvres. L'orifice vaginal reste étroit ; indication de réintervention ultérieure.

d) Infection urinaire post-clitoridectomie, sans récidive. UIV et cystographie normales. Pas d'autres incidents infectieux.

e) Excellent développement psycho-moteur : QD normal à 7 mois (Dr. MAER) et à 9 mois. Marche à 1 an 3 mois. Propreté diurne à 1 an 6 mois et début de l'élocution à cet âge.
Elevée en milieu familial depuis l'âge de 9 mois.

4 - RESULTATS ACTUELS (Mars 1971)

Fille de 1 an 8 mois équilibrée avec Hydrocortisone per os 5 mg/j, sel 3 g/j et Florinef 50γ/j.
TA à 9.
OGE féminins ; indication de réintervention ultérieure.
Taille et AO à - 1 DS.
Développement psycho-moteur normal. Vit en milieu familial.

Observation N° 67

Dossier : 13.405 Professeur JEUNE

NOM : OND... Marie-Pierre

Date de naissance : 07.09.69

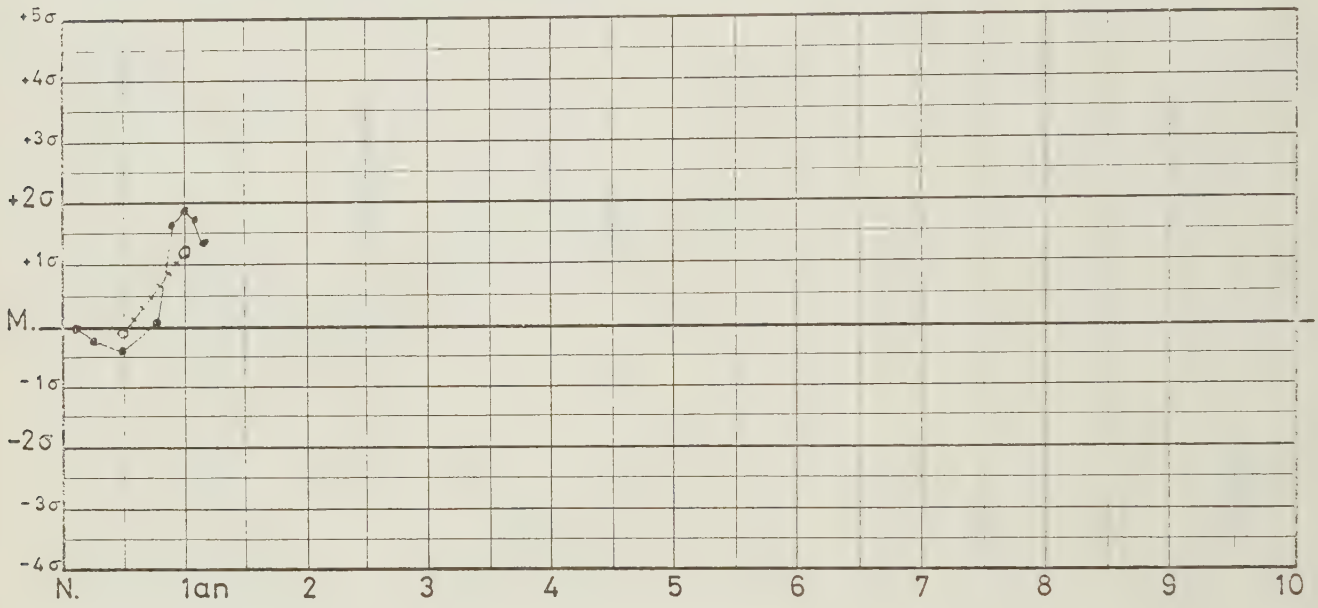
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 06.10.69

Age à l'époque : 1 mois

Recul : 1 an 2 mois (†)

Diagnostic : HSC, perte de sel légère (présumée), PHF Type IV
Déficit en 21 hydroxylase.



I - DIAGNOSTIC : Hospitalisation à Bangui (R.C.A.) dès la naissance pour état intersexué. Transfert à Lyon à 1 mois, avec le diagnostic d'HSC probable.

- Histoire : née à 1 mois du terme. 3 080 g. Intersexe : déclaration de sexe masculin. Hospitalisation (Dr BALVET) et constatation d'une mélanodermie précoce, compte-tenu de l'origine ethnique : HSC probable du fait des antécédents familiaux. Traitement par Doc IM 2,5 mg tous les deux jours, malgré l'absence de perte de poids et transfert rapide à Lyon.

- Ant. familiaux : Parents en B.S., de patronyme différent. 1 "frère" aîné porteur d'OGE ambigus décédé à 1 an. 1 F.C.

- Examen : 1 mois. 3 800 g. 52 cm. Bon aspect général. Mélanodermie non interprétable. Intersexe type IV, gonades non perçues. TA à 7,5.

- Expertise en 3 semaines avec sel 2 à 3 g/j. Prise de 600 g pendant cette période (Doc interrompue).
17 CS jusqu'à 4 mg/j. KGS jusqu'à 12. 17 OHCS à 0,15 mg/j. Sous Synacthène : 17 CS à 6,2 ; KGS à 22 ; CSR à 26,5 mg/m2/j.

Chromatographie des 17 CS : déficit en 21 hydroxylase. Ce déficit apparaît léger.
Sexe chromatinien féminin. Caryotype normal 46, XX.
UIV normale.
Génitographie pré-opératoire imprégnant le vagin.

2 - LE TRAITEMENT freinateur est institué à 50 jours. Il n'y aura pas de minéralo-corticoïdes.

a) Initiation "douce" avec Cortisone IM 10 mg tous les 2, puis tous les 3 jours, puis 12,5 mg tous les 3 jours. Poursuite du sel à 2,5 g/j.
Période marquée par une infection urinaire asymptomatique. Bonne prise de poids. TA normale. Mais les 17 CS et les KGS restent élevés 1 mois plus tard. (entre 1,5 et 2 et entre 3 et 6 respectivement).

b) Par la suite, augmentation progressive de la freination :

- Cortisone IM portée à 15 mg tous les 3 jours et remplacée à 6 mois par Hydrocortisone per os : 5 puis 7,5 puis 10, puis 12,5 mg/j (à 9 mois), puis 15 mg/j à 1 an.

- Sel maintenu à 2 g/j jusqu'à 1 an 1 mois, puis porté à 3 g/j.
Peu d'incidents notables sinon la récidive de l'infection urinaire, asymptomatique - à 3 mois et à 6 mois - et sa guérison ensuite sous traitement antibiotique continu ; plastie des OGE à 1 an 1 mois ; prévention permanente du paludisme.
L'évolution clinique est marquée par une progression un peu excessive de la taille. Une obésité constituée progressivement (environ + 3 DS/T à 1 an), une TA instable de 8 à 12, un développement psycho-moteur normal. La maturation osseuse est elle même un peu rapide.
Biologiquement, il est noté une défreination légère mais constante (sauf transitoirement autour de 6 mois, où le traitement a été augmenté pour une otite) : 17 CS entre 1 et 2,5 et KGS entre 6 et 14. Le dernier mois est plus satisfaisant, après augmentation de l'hydrocortisone et du sel (17 CS $\leqslant$ 0,8 et KGS 4 à 7,9 ; TA à 9).
Le traitement semble donc avoir été légèrement insuffisant (freination et apport de sel) au cours de la 1ère année.
Etat satisfaisant à 1 an 2 mois. L'enfant regagne son pays d'origine, avec les consignes d'usage.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal grâce à l'intersexe et les antécédents familiaux. Evolution satisfaisante au cours des premiers mois, avec cependant une légère défreination permanente.

b) Perte de sel probablement légère : absence de décompensation néo-natale, et besoins modérés ensuite. L'obésité et la tendance à l'HTA constatées ensuite, jointes à la défreination, peuvent être cependant les témoins d'une compensation insuffisante. Effet difficile à juger de l'augmentation de sel à 1 an 1 mois, apparemment favorable.

c) PHF type IV, à l'origine du diagnostic. Génitographie imprégnant le vagin. Clitoridectomie très hémorragique et péninéoplastie à 1 an 1 mois (Pr. Ag. MOLLARD). Suites simples. Admission d'une bougie N° 10. Officialisation du changement de sexe non obtenue (Pays étranger).

d) Infection urinaire à 1 mois, 3 mois, 6 mois malgré le traitement prolongé. Pas de récidive ensuite. Contrôle peropératoire négatif. Pas d'autre incident infectieux notable. Prévention du paludisme.

e) Bon développement psycho-moteur : QD normal à 6 mois (Dr. MAER). Marche presque acquise à 1 an 2 mois.

4 - RESULTATS au départ (Novembre 1970)

Fille de 1 an 2 mois traitée avec hydrocortisone 15 mg/j et sel 3 g/j. TA à 9.
AO et AS en avance légère.
OGE féminins.
Développement psycho-moteur normal. A toujours vécu en communauté.

Décès quelques semaines plus tard à domicile (Bangui - R.C.A.) au cours d'une épidémie de rougeole.

Observation N° 68

Dossier : FR 9985 Professeur FRANÇOIS

NOM : NAM... Christophe

Date de naissance : 07.10.69

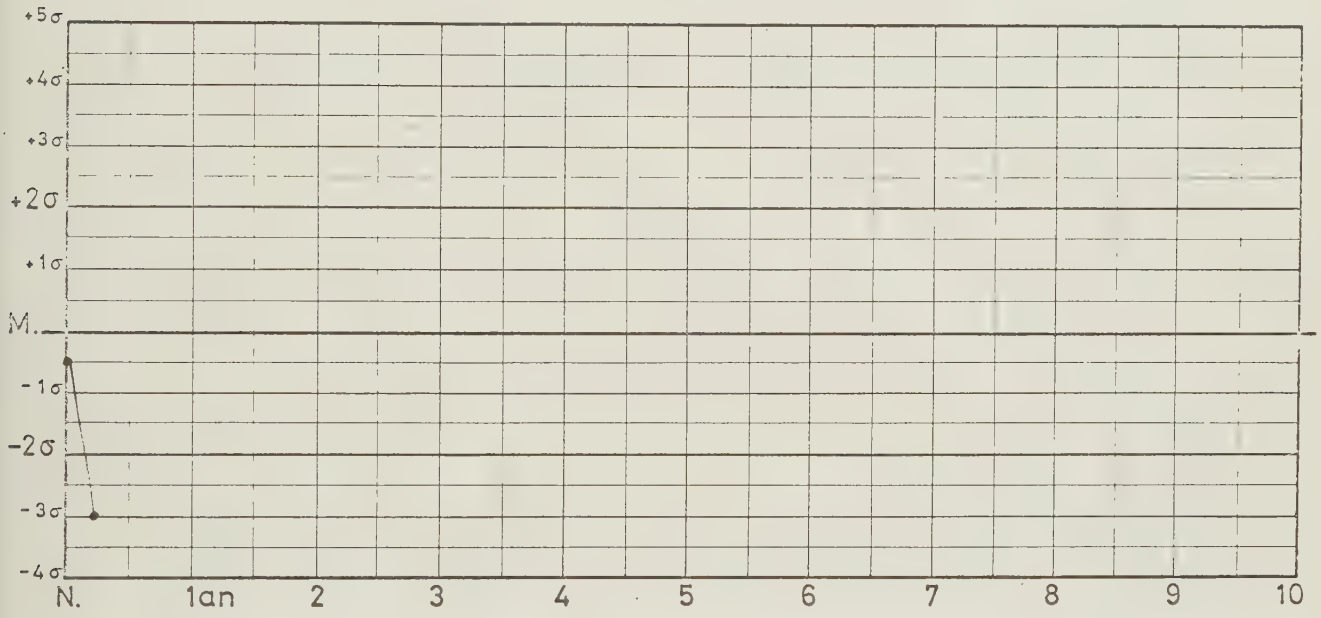
Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 15.10.69

Age à l'époque : 8 jours

Recul : 3 mois (+)

Diagnostic : HSC, perte de sel sévère (présumée), collapsus néo-natal
Déficit en 21 hydroxylase.



I - DIAGNOSTIC : Hospitalisation à 8 jours pour difficultés alimentaires et perte de poids.

- Histoire : né au voisinage du terme - 3 120 g - Alimentation artificielle P.N. non repris. Régurgitation au 6ème jour, et perte de poids. Transfert direct de la maternité 2 jours plus tard.

- Ant. familiaux : Parents en B.S., non consanguins. Un frère et une soeur aînés en B.S. Un "frère" décédé au 12ème jour, avec vomissements et diarrhée, à domicile.

- Examen : 8 jours - 2 800 g (- 10 %) - 49 cm. Etat non inquiétant. TA à 7. Ionogramme sanguin normal. Mais persistance des troubles digestifs, et à 15 jours : 2 540 g (-18 %) TA à 5. Collapsus. Ionogramme sanguin : essentiellement hyperkaliémie à 6, hypoglycémie à 0,10. Rapport Na/K urinaire $\geqslant 3$. OGE normaux, masculins, mais pigmentés.

- Expertise : Rx d'estomac normales.
  17 CS jusqu'à 4,1 mg/j et KGS jusqu'à 23,1, non augmentés par l'ACTH.
  17 OHCS à 0,04 mg/j sous ACTH.
  Chromatographie des 17 CS : déficit en 21 hydroxylase. Il semble donc sévère.
  Pas d'effet du Syncortyl sur la concentration urinaire en Na.
  UIV normale.

2 - LE TRAITEMENT débute à 3 semaines (sel depuis le 15ème jour).

Initiation avec cortisone 30 puis 15 mg/j, sel 4 g/j, syncortyl 2,5 mg/j puis Florinef 50 γ /j. Lente reprise pondérale, insuffisante. TA normale. La cortisone est alors augmentée.

a) Evolution difficile pendant 2 mois

- cortisone IM 30 puis 45 mg/j.
- sel 4 g/j et retour au Syncortyl : 2,5 mg IM tous les 2 jours. Adjonction transitoire de K.

Cliniquement poids et taille stationnaires,TA variable de 6 à 9, polyurie de 300 à 550 cc/j. Les ionogrammes mettent en évidence une natrémie normale, mais une habituelle hyperkaliémie (jusqu'à 6,5) avec rapport Na/K urinaire élevé, de 3 à 6 ; tendance à l'acidose et à l'hyperazotémie, qui font discuter une tubulopathie.

La freination jugée sur les 17 CS est satisfaisante (⩽ 1 mg/j), mais les KGS restent un peu élevés, de 4 à 10.

Une pneumopathie du LSD trouble cette période, pendant laquelle le sel est réduit. Evolution favorable. Mais, dans l'ensemble, surdosage cortisonique et probablement insuffisance de l'apport en minéralocorticoïdes.

b) A partir de 2 mois 1/2, réduction de la cortisone :

- cortisone IM 25 puis 12,5 mg/j.
- sel 4 g/j et syncortyl 2,5 mg/j ou Florinef 50 γ/j.

Cliniquement le poids et la taille restent stationnaires. Mais les diurèses deviennent moindres, de 250 à 350 cc/j. La TA est stable de 9 à 10. Disparition de l'hyperkaliémie, de la tendance à l'acidose et à l'hyperazotémie.

Les 17 CS urinaires sont bas ⩽ 0,3, les KGS normalisés (3,5 à 6 mg/j).
En somme meilleure compensation en sel mais surcharge cortisonique persistante.

A 3 mois, complication par diarrhée infectieuse (E. Coli) et pneumopathie faisant évoquer cliniquement la pneumocystose. Décès en une semaine malgré l'augmentation du traitement avec hydrocortisone IV 30 mg/j.

c) Examen autopsique : Atrophie macroscopique des corticosurrénales. Compte rendu histologique (Pr. Ag. SALLE) : surrénales atrophiques, ne comportant que la partie médullaire et la zone fasciculée du cortex ; foie et reins de structure normale, poumons présentant des lésions de pneumonie interstitielle, avec présence de kystes de pneumocystis carinii (photographie).

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal par le collapsus et les troubles digestifs. Evolution non satisfaisante du fait d'une surcharge cortisonique. La diminution de la cortisone à 2 mois 1/2 est suivie de peu par une surinfection digestive et pulmonaire responsable de la mort. Noter l'hypoglycémie initiale.

b) Perte de sel certainement sévère : collapsus à 15 jours avec alimentation artificielle. La correction de la perte de sel a probablement été insuffisante pendant une partie de l'évolution : hyperkaliémie malgré la surcharge en cortisone, acidose, KGS encore élevés. Amélioration après augmentation de la Doc.

c) Surinfections avec pneumopathie du LSD puis gastroentérite infectieuse et pneumopathie à Pneumocystis carinii.

4 - EN SOMME

HSC par déficit sévère en 21 hydroxylase chez un garçon. Surcharge cortisonique et perte de sel à peine compensée. Décès par surinfection à 3 mois 1/2. Surrénales atrophiques à l'autopsie.

Observation N° 69

Dossier : 12.264 Professeur JEUNE

NOM : GAY... Patrice

Date de naissance : 01.02.66

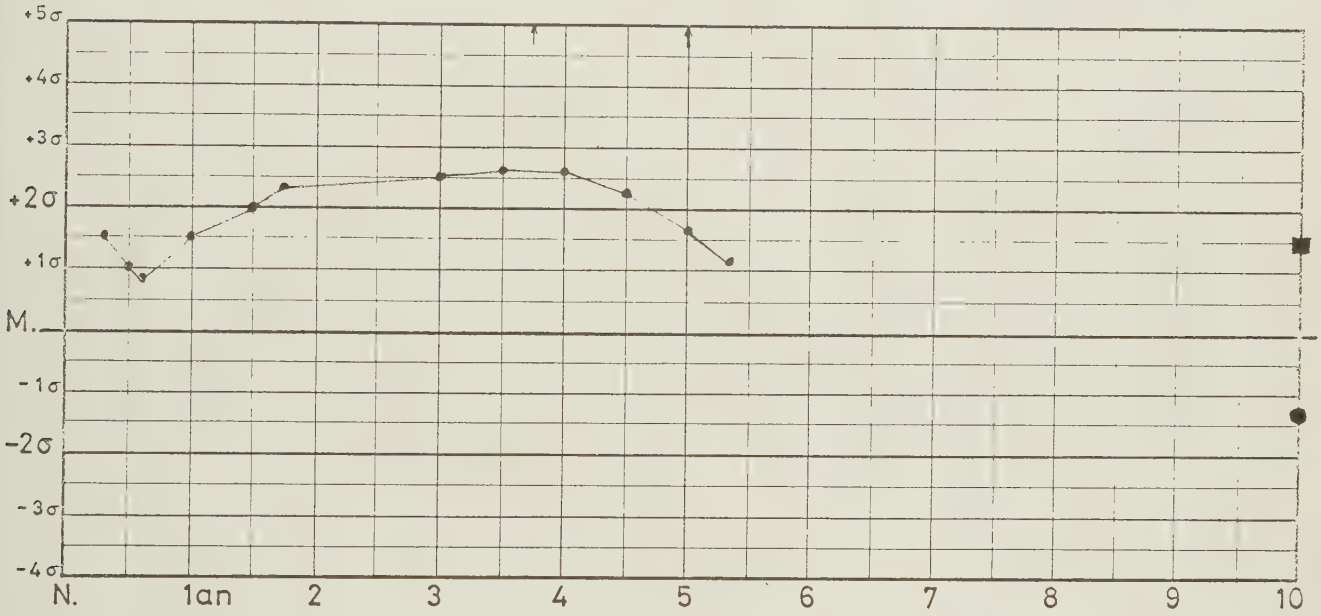
Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 24.10.69

Age à l'époque : 3 ans 9 mois

Recul : 1 an 6 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel minime prouvée, pseudo-puberté précoce
Déficit en 21 hydroxylase.



I - DIAGNOSTIC : consulte à 3 ans 9 mois pour "phénomènes pubertaires" apparus dès la première enfance.

- Histoire : Né 15 jours avant terme. 2 800 g. Grossesse normale. A 2 mois 1/2, hospitalisation à Alès (Dr. MAILHE) pour BPAD avec engouement du LSD : 4 300 g. Antibiotiques 15 jours, corticoïdes 8 jours ; au départ, à 3 mois, 4 700 g, pas de phénomènes particuliers. A 10 mois, VAV bien tolérée. C'est à partir de 1 an que les parents notent : pilosité pubienne, érections, macrogénitosomie, croissance excessive (cf. courbe) ; parfois, asthénie avec cernes oculaires, sans véritable accident. Peu avant 3 ans, vaccination, vaccination DT coq - Polio bien tolérée. A 3 ans 8 mois, consultation dans un centre de PMI de Lyon (Dr. JOUNIN) ; l'enfant est alors orienté vers la consultation d'endocrinologie.

- Ant. familiaux : Père et mère en bonne santé, non consanguins (1,80 - 1,52). Premier né. Une soeur cadette consulte également pour des phénomènes comparables (cf. obs. 70). Un autre frère sera atteint (obs. 71).

- A l'examen : 3 ans 9 mois, macrogénitosomie, P II, testicules normaux pour l'âge, avance staturale (110 cms + 2,6 DS) et osseuse surtout (10 ans 6 mois, environ + 11 DS). TA à 11/6. Diagnostic pratiquement certain, hospitalisation prévue.

- Admission d'urgence, le lendemain, pour décompensation aiguë : vomissements, refus alimentaire, douleurs abdominales puis diarrhée ; cernes oculaires. TA à 6, perte de 13 % du poids, coma vigile et crise convulsive de l'hémicorps droit. L'ionogramme sanguin est pourtant peu altéré. Perfusion I.V. de 6 g de sel avec 25 mg d'hémisuccinate d'Hydrocortisone.

- Expertise conduite sous régime hypersalé, en 15 jours (les corticoïdes n'étant pas renouvelés) 17 CS à 11,3 et 9,8 mg/j. KGS à 49,2 et 64,2 mg/j s'élevant à 99 sous Synacthène ordinaire. 17 OHCS à 2,1 mg/j. CSR, avant et après Synacthène, non interprétables (pertes). Chromatographie des 17 CS compatible avec le déficit en 21 hydroxylase.
  Sous traitement freinateur et salé (4g/j supplémentaires) : aldostéronurie à 4,5 µg/j ; et rénine légèrement élevée à 16,6 ng/1/mn.
  Sexe chromatinien masculin (2 % de corps de Barr).
  EEG : ralentissement postérieur gauche, avec décharges en cours de SLI, 15 jours après la crise convulsive.
  Examen psychologique (Dr. MAER) : volontiers coléreux ; estime être "avec des bébés" à l'école. N'est pas propre la nuit.

2 - LE TRAITEMENT associe glucocorticoïdes et sel (celui-ci dès le début de l'hospitalisation)

a) Induction à la Cortisone IM 15 mg/j (une injection par jour) pendant 3 semaines. Sel : 6 g puis 4 g/j. Normalisation des 17 CS (0,8 à 1,6) et des KGS (2 à 5,1) en une quinzaine de jours.

b) Depuis l'âge de 3 ans 10 mois, traitement à l'Hydrocortisone per os en 2 à 3 prises : 25 mg/j pendant 4 mois, 20 mg/j les 10 mois suivants, puis 15 mg/j au cours des trois derniers mois. Poursuite du supplément salin à 4 g/j. Au cours de cette période, on assiste à une amélioration de l'état général et psychique (gai, enjoué, infatigable). La tension artérielle reste stationnaire à 10 - 11. Les 17 CS sont bien contrôlés (1,3 à 3), de même que les KGS (5 à 10). Cependant, un léger aspect cushingoïde est noté au bout de 4 mois et fait diminuer la posologie. Une deuxième réduction est opérée à 5 ans du fait de l'arrêt de croissance. A cette époque, l'AO a progressé d'un an sur une durée de surveillance de 1 an 3 mois, reste très avancé (environ + 9 DS), et atteint ainsi le degré de maturation pubertaire.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic relativement tardif ; l'absence d'accidents aigüs en est une des causes. L'âge osseux déjà très maturé à l'induction du traitement, l'avance relativement modeste de l'âge statural à cette époque, sont des éléments de mauvais pronostic pour la taille définitive (surtout si l'on considère la grande taille du père). Il semble que le traitement, conduit au mieux, n'apportera pas beaucoup à ce point de vue.

b) Perte de sel silencieuse jusqu'à 3 ans 9 mois. Biologiquement elle est pourtant incontestable. On peut évoquer alors le rôle déchenchant du stress psychologique constitué par la consultation hospitalière et la perspective de l'hospitalisation : l'accident aigu est typique dans son déroulement. Il ne s'est jamais renouvelé depuis le début du traitement, malgré la rougeole contractée récemment.

c) La crise convulsive qui accompagne cet accident est-elle sa conséquence ou celle de la comitialité électrique, découverte 15 jours plus tard ? De toutes façons, elle risque de compromettre l'avenir psycho-intellectuel. L'enfant est soumis à un traitement barbiturique.

d) La maturation osseuse pubertaire est atteinte à 5 ans.

4 - RESULTATS ACTUELS (Mai 1971)

Garçon de 5 ans 3 mois, de taille pratiquement normale (+ 1 DS), équilibré avec Hydrocortisone per os 15 mg/j en 3 prises et sel 4 g par jour. Il reçoit également un barbiturique pour une comitialité constatée à 3 ans 9 mois. Très bon état général.

L'âge osseux considérablement maturé (11 ans 6 mois à 5 ans d'âge réel) ne peut guère faire espérer une taille de 1,50 m à l'âge adulte. Le père est pourtant très grand. Zone de maturité pubertaire.

Cf. Obs. 70 et 71.

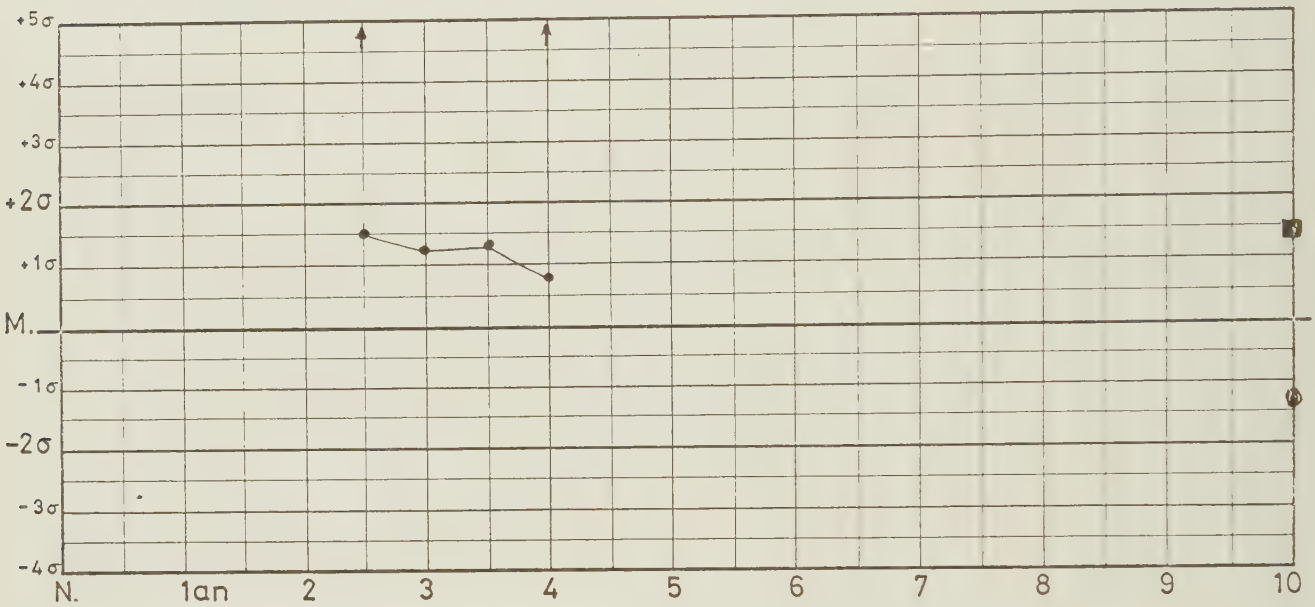
Observation N° 70

Dossier : 12 265 Professeur JEUNE

NOM : GAY... Elizabeth
Date de naissance : 23.05.67
Sexe : Féminin

Date de la 1ère admission : 27.10.69
Age à l'époque : 2 ans 5 mois
Recul : 1 an 6 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel minime prouvée, PHF Type III
Déficit en 21 hydroxylase.



I - DIAGNOSTIC : Consulte avec son frère à 2 ans 5 mois pour phénomène pseudo-pubertaires et intersexe.

- Histoire clinique : Née à terme. 3 600 g. L'ambiguïté des OGE est notée par la mère, négligée par les médecins. A 2 mois 1/2, déshydratation aiguë légère ne nécessitant pas d'hospitalisation. Marche à 11 mois. C'est aussi vers 1 an qu'apparaît la pilosité pubienne, qui s'accentuera. Parfois, asthénie et cernes oculaires. Poussées dentaires, VAV (1 an 5 mois) puis DT coq-Polio (vers 2 ans) bien supportées. A 2 ans 5 mois, l'entrée à l'école maternelle motive une consultation médicale du fait de l'ambiguïté sexuelle. L'enfant est alors vue au centre de PMI (Dr. JOUNIN) qui l'oriente vers l'Hopital Debrousse, avec son frère aîné.

- Ant. Familiaux : cf. obs. 69 et 71.

- A l'examen : 2 ans 5 mois. PHF type III avec clitoris érectile de 2 cm, PII, pigmentation des mamelons. Avance staturale modeste (+ 1,5 DS), par contre AO considérablement avancé (7 ans 2 mois environ + 10,5 DS). Diagnostic pratiquement certain. Hospitalisation.

- Expertise : menée en 15 jours, sans incident sauf perte de 1 kg, sous régime normal : 17 CS à 6,5 mg/j ; KGS à 19, 6 s'élevant à 56,9 sous Synacthène ordinaire ; 17 OHCS à 0,3 mg/j ; CSR, avant et après Synacthène, non interprétables (pertes). Chromatographie

des 17 CS compatible avec le déficit en 21 hydroxylase. Activité rénine très élevée (151 ng/l/mn) sous régime normosodé ; elle est peu modifiée par le traitement glucocorticoïde (103 ng) ; par contre abaissée après l'adjonction de 2 g de sel quotidiens (48 ng, puis 78 ng). Recherche d'infection urinaire négative (vessie, SUG, et urines).
Vaginographie : compatible avec le type III.
Examen neuro-psychiâtrique (Dr. MAER) : QD à 113 au B.M. abord facile après une phase d'anxiété normale pour l'âge.

2 - LE TRAITEMENT commence 15 jours après l'admission.

a) Induction aux glucocorticoïdes seuls : Cortisone IM 12 mg/j (20 mg par m2) pendant 1 mois. Echec de la freination : 17 CS entre 2,3 et 3,9 ; KGS entre 7 et 12 (pourtant l'enfant reprend son poids antérieur). Tension artérielle normale.
15 mg d'Hydrocortisone per os pendant 48 heures abaissent les 17 CS à 1 et les KGS à 7,3 (ceci a peut-être une valeur discutable).

b) A partir de 2 ans 7 mois, le traitement associe glucocorticoïdes et sel.

- Dans un premier temps, 10 mg d'Hydrocortisone et 2 g de sel : malgré la diminution de l'Hydrocortisone, la freination est alors bonne (17 CS à 1,5 et 0,6 et KGS à 9,5 et 6,8) et l'enfant prend un autre kilog de poids. La tension artérielle est normale. Ceci confirme la perte de sel occulte.

- A 2 ans 8 mois, après intervention plastique sur les OGE, l'Hydrocortisone est portée à 12,5 mg/j (le sel restant à 2 g). Puis on diminue le sel à 1 g (faciès un peu rouge, régime familial déjà très salé). Ce traitement est poursuivi jusqu'ici (4 ans d'âge actuel).

  On constate, dans ces conditions, un bon état général. Tension artérielle normale. Diminution de la pilosité pubienne. Se plait à l'école maternelle. La courbe de croissance commence à amorcer un freinage. L'AO avance de 1 an 3 mois en 1 an 6 mois, restant à + 8,5 DS environ (AO 8 ans 5 mois, à 4 ans).

3 - POINTS PARTICULIERS :

a) Diagnostic relativement tardif, plus d'un an après l'apparition de la pilosité pubienne. Avance considérable de l'AO à 2 ans 5 mois, contrastant avec une taille dans les limites de la normale. Ceci est de mauvais pronostic pour la taille définitive.

b) La perte de sel peut être qualifiée de potentielle si l'on considère qu'elle ne s'est jamais dévoilée. Elle est pourtant certaine biologiquement. Nous préférons la considérer comme "occulte". Noter l'amélioration de la freination biologique dès l'introduction du sel.

c) Plastie des OGE, à 2 ans 8 mois, immédiatement après la phase d'induction du traitement (Pr. Ag. MOLLARD) : enfouissement clitoridien et plastie vaginale. Hémorragie notable au cours de l'intervention. Suites simples.
Par la suite, l'enfant présente une énurésie (était propre auparavant). Il est difficile d'interprêter celle-ci (phénomène mécanique, infectieux, psychogène ?)

d) Bon développement mental. Pas d'infection urinaire au moment du diagnostic.

4 - RESULTATS ACTUELS (Mai 1971)

Fille de 4 ans, avec phénotype parfaitement féminin, gardant une légère pilosité pubienne, équilibrée avec Hydrocortisone per os 12,5 mg/j et sel supplémentaire 1g.

La taille est normale, mais l'AO très avancé (8 ans 5 mois), ne peut guère faire espérer une taille adulte d'1,45 m. La mère est relativement petite.

Evolution très comparable à celle du frère aîné (obs. 69).

Voir aussi obs. 71.

Observation N° 71

Dossier : 12.176 Professeur JEUNE

NOM : GAY... Serge

Date de naissance : 12.07.69

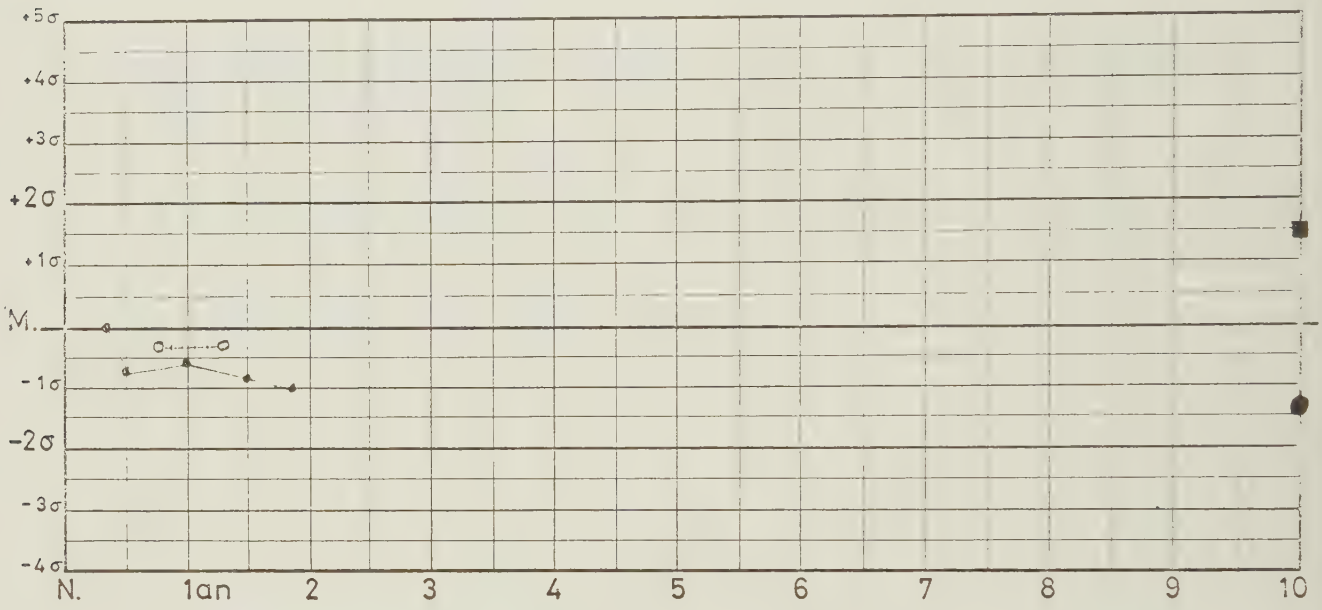
Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 05.11.69

Age à l'époque : 4 mois

Recul : 1 an 6 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel minime présumée, découverte biologique
Déficit en 21 hydroxylase.



I - DIAGNOSTIC : Dosage systématique des 17 CS et KGS urinaires chez un nourrisson dont le frère et la soeur sont porteurs d'HSC.

- Histoire clinique : Né 15 jours avant terme. 3 250 g. Grossesse normale. Reprise du poids de naissance un peu lente, régurgitation traitées médicalement. Recueil d'urines à 3 mois : 17 CS à 2,7 et KGS à 10,7 mg/j. Hospitalisation un peu avant 4 mois.

- Ant. familiaux : 3ème né de la fratrie. Cf. obs. 69 et 70. Tous trois sont atteints.

- Examen : un peu moins de 4 mois. Taille normale. Poids subnormal (-250 g, ou - 1 DS). Absence de malformation. Pigmentation des mamelons, sans plus. Testicules perçus. TA : 5 à 7, normale pour l'âge.

- Expertise : Menée en 15 jours, sous un supplément de sel de 2g/j. 17 CS de 3,2 à 1,3 mg/j KGS de 14,5 à 4,5 mg/j ; épreuve au Synacthène : 17 CS : 1,8 à 3,2 ; KGS : 8,4 à 10 et 17 OHCS à 0,3 mg/j. Perte de poids légère au cours de cette épreuve. Chromatographie des

17 CS compatible avec le déficit en 21 hydroxylase.
CSR normal à 15 mg/m2/24h (sous régime hypersalé) s'élevant insuffisamment à 23,2 mg/m2/24h sous Synacthène ordinaire.
Sexe chromatinien masculin. Caryotype normal : 46, XX.
Pas d'infection urinaire.
EEG normal, mais PC faible (-2 DS).

2 - LE TRAITEMENT : comporte l'association glucocorticoïdes, et sel (celui-ci dès l'entrée).

a) Induction à 4 mois 1/2 avec Hydrocortisone per os 5 mg/j en 2 prises. Sel poursuivi à 2 g/j. L'effet biologique n'est pas spectaculaire. 17 CS : 1,7 à 1,8 mg/j et KGS : 6,3 à 8,5 dans les 15 jours qui suivent -ceci n'étonne pas- et l'enfant est rendu à 5 mois à ses parents avec un poids tout à fait normal pour la taille et en bon état.

b) Ce traitement est peu modifié jusqu'ici

- Entre 5 et 6 mois cependant, par erreur, la posologie est décuplée.Le retentissement sur la croissance en est modeste.

- A 6 mois, reprise de l'Hydrocortisone à 5 mg/j et diminution du sel à 1,5 g/j supplémentaire.

Par la suite, quelques rares épisodes infectieux ORL et poussées dentaires feront augmenter la posologie, sur des périodes de 1 à 2 j. sans plus.

Dans ces conditions, l'état général et psycho-moteur est parfait, la tension artérielle normale de 7 à 9. Position "debout seul" à 1 an. Vaccination DT-Polio pratiquée sans incident. Taille et AO sont normaux.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic précoce grâce au dépistage systématique biologique vers 3 mois, du fait des antécédents familiaux. Induction du traitement "douce", sans dose de charge. Evolution parfaite sous traitement toujours per os.

b) Perte de sel non prouvée, mais traitée par l'adjonction de sel systématique en raison de son existence indiscutable chez les frère et soeur et de la lenteur de reprise du poids de naissance. Parfait état dans ces conditions. Expertise prévue ultérieurement.

c) Pas d'infection urinaire ; EEG normal à 4 mois ; peu d'incidents infectieux dans la petite enfance.

4 - RESULTATS ACTUELS (Mai 1971)

Nourrisson de 1 an 10 mois, de sexe masculin, équilibré avec Hydrocortisone per os 5 mg/j et 1,5 g de sel supplémentaire.

Excellent état clinique, biologique et auxologique.

A comparer avec obs. 69 et 70 : l'intérêt du diagnostic et du traitement précoces est manifeste.

Observation N° 72

Dossier : 13.692 Professeur JEUNE

NOM : BRI... Agostino

Date de naissance : 26.07.70

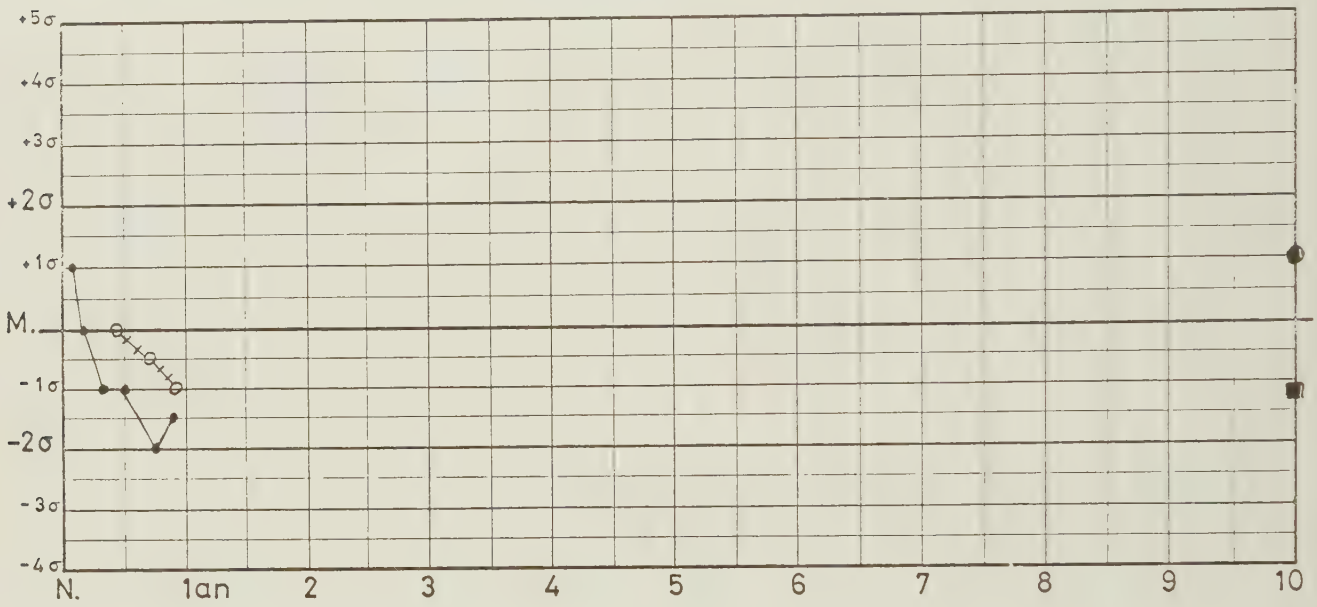
Sexe : Masculin

Date de la 1ère admission : 19.08.70

Age à l'époque : 25 jours

Recul : 8 mois

Diagnostic : HSC, perte de sel sévère présumée, collapsus néo-natal
Déficit en 21 hydroxylase.



I - DIAGNOSTIC : Hospitalisation d'urgence à 9 jours hors de Lyon pour déshydratation aiguë. Mutation quelques jours plus tard avec le diagnostic d'HSC très probable.

- Histoire : Né 21 jours après le terme théorique. 3.750 g. Vomissements précoces et admission d'urgence en milieu pédiâtrique (Dr. BOUTTIER) à 9 jours : 3.350 g (- 10 à 11 %). Déshydratation, teint gris, OGE pigmentés. Ionogramme sanguin d'ISA (Na à 128. K à 8,8. Hyperazotémie).
  Réanimation intraveineuse avec sel et hydrocortisone, Doc IM. Rechute du collapsus ensuite. Reprise du traitement et mutation à Lyon.

- Ant. familiaux : Parents en B.S. sans notion de consanguinité, d'origine portugaise (1,65 - 1,65). Une soeur aînée décédée à 1 mois 1/2, un frère aîné décédé à 12 jours, tous deux avec vomissements et diarrhée. 2 autres soeurs en B.S.

- Examen : 25 jours. 3.250 g - 51,5 cm. Athrepsie. Extrémités froides. TA à 8. OGE pigmentés et développés. Gonades perçues. Ionogramme sanguin sans altération majeure.

- Expertise menée en 8 jours (hydrocortisone interrompue). Sel 3 g/j et Doc IM à la demande.
  17 CS jusqu'à 2,75 et KGS jusqu'à 28,4 mg/j. 17 OHCS ≤ 0,4.
  Natriurie non modifiée par l'injection de Doc.
  Chromatographie des 17 CS : déficit en 21 hydroxylase : il semble donc sévère.
  Sexe chromatinien masculin ; caryotype normal 46, XX.

2 - LE TRAITEMENT freinateur est repris à 1 mois.

a) Initiation "douce" avec cortisone IM 12,5 mg tous les 3 jours ; sel 3 g/j et Syncortyl 2,5 mg IM à la demande.
Bonne reprise de poids, TA normale, mais 17 CS et KGS encore très élevés au bout d'un mois (autour de 3 et 13 respectivement). Le traitement est alors augmenté. Cette période est troublée par une bronchite asthmatiforme de gravité modérée.

b) Traitement ensuite comme une forme grave.

- Cortisone IM portée à 15 mg tous les 3 jours de façon stable (sauf infections).
- Florinef introduit à 25 γ /j à 2 mois, et augmenté à 50 γ /j à 8 mois. Sel variant de 2 à 5 g/j puis diminué à 2 g/j.

Plusieurs incidents marquent la petite enfance : tendance aux vomissements, infection urinaire à 4 mois, épisodes rhino-bronchitiques à 5 mois et 8 mois, ce dernier avec décompensation. TA instable de 9 à 12. Freination biologique satisfaisante d'une façon habituelle. Ralentissement un peu excessif de la taille et de l'AO, témoin d'une surcharge cortisonique légère, sans syndrôme de Cushing clinique.

3 - POINTS PARTICULIERS

a) Diagnostic néo-natal sur le collapsus précoce. Evolution bien contrôlée par la suite au prix d'une légère surcharge cortisonique au cours des premiers mois.

b) Perte de sel certainement sévère : accident du 9ème jour. Besoins relativement importants ensuite.
Bonne compensation actuelle.

c) Infection urinaire constatée à 4 mois. Phimosis très serré. UIV : dilatation du calice inférieur D. Cystographie normale. Pas de récidive actuelle, sous traitement anti-infectieux. Infections des voies aériennes également.

d) Léger retard psycho-moteur, avec QD à 85 à 7 mois (Dr. MAER) : résultats en réalité dispersés. Il peut s'agir d'un effet de la surcharge cortisonique, fréquente à cet âge. PC normal.

4 - RESULTATS ACTUELS (Avril 1971)

Nourrisson de 9 mois, de sexe masculin, traité avec cortisone IM 15 mg tous les 3 jours, sel 2 g/j et Florinef 50 γ /j. TA 9 à 11. Léger retard de la taille, de la maturation osseuse, du développement psycho-moteur.
Vit en communauté.

LEGENDE DU TABLEAU V

1) Dans la colonne des NOMS :

NOM Prénom = Déficit en 21 hydroxylase (présumé, ou certain)

NOM Prénom = Déficit en 3 oil-déshydrogénase, probable.

NOM Prénom = Déficit en 11 hydroxylase, certain.

2) Dans la colonne de la SEVERITE :

- 1 = Déficit léger, perte de sel potentielle ou minime.
- 2 = Déficit modéré, perte de sel légère à moyenne.
- 3 = Déficit sévère, perte de sel moyenne à majeure.
- 4 = Déficit très sévère, perte de sel majeure.
- + = Exploration biologique de la perte de sel.

3) Dans la colonne du MODE DE TRAITEMENT :

- G = GLUCOCORTICOIDES
  1 cortisone-IM.
  2 cortisone et hydrocortisone per os
  3 cortancyl et hydrocortancyl
  4 Dectancyl
- M = MINERALOCORTICOÏDES
  1 Doc IM
  2 Doc en implants
  3 Doc-retard IM
  4 Fluoro hydrocortisone (9 α)
- S = SEL

4) Dans la colonne FAITS EVOLUTIFS :

0 - Décès
1 - Difficultés initiales importantes
2 - I.S.A. au cours du traitement
3 - Phase de perte de sel non compensée
3 bis - Incident ou accident par surcharge en Doc.
4 - Surcharge en cortisone prolongée.
5 - Correction chirurgicale du PHF.
5 bis - Castration - Masculinisation.
6 - Infections diverses
7 - Troubles psycho-intellectuels
8 - Difficultés familiales
9 - Association pathologique
P - Puberté accomplie ou en cours
T - Taille définitive acquise
( ) - Phénomène observé hors des limites de la surveillance.

NOM	N° obs.	Sexe génét.	Consanguinité	Age début Traitt	Signes révélateurs		Sévérité	Année 1re admis.	Mode de Traitemen	
ABD.... Nafissa	57	F	?	12 jours	Antécédents familiaux	PHF III IV	3. 4	1968	$G_{1.3}$	$M_{1.4}$
ALL.... Annie	25	F	0 ?	9 jours	Collapsus	PHF V	3 +	1960	$G_{1.2.3.4}$	$M_{1.2}$
AMO.... José	48	F	0 ?	13 jours	Vomissements. Collapsus.	PHF IV	3. 4	1966	G_1	M_1
BAG.... René	11	M	0	6 mois 1/2	Vomissements. Athrepsie		3 +	1957	$G_{1.3.4}$	$M_{1.2}$
BAR.... Jacques	21	F	0	(25 jours)	† par collapsus.	PHF V	?	1960		0
BAR.... Marc	22	M		10 ans 8 m.	Pseudo-puberté précoce.		?	1960		0
BEL.... Nadine	24	F	?	8 - 15 jours	?	PHF ?	3. 4 ?	1960		?
BRI.... Agostino	72	M	?	9 jours	Vomissements. Collapsus.		3. 4	1970	G_1	$M_{1.4}$
BRU.... Christiane	31	F	0	21 jours	Vomissements. Collapsus.	PHF IV	3 +	1962	$G_{1.2.3}$	$M_{1.2}$
BUS.... Raymond	41	M	?	3 semaines	Vomissements. Déshydratation.		3 +	1965	$G_{1.2}$	$M_{1.4}$
CAT.... Frank	12	F	0	2 ans 2 m.	P P P hétérosexuelle.	PHF V	1	1958	$G_{3.4}$	
CHA.... Patricia	42	F	0	3 mois	Vomissements. Athrepsie.	PHF III	3 +	1965	$G_{1.2.3}$	$M_{1.4}$
CHE.... Fatiha	56	F	+	10 jours	Vomissements. Collapsus.	PHF IV	3. 4	1967	$G_{1.3}$	$M_{1.4}$
CHE.... Zalida	62	F		13 jours	Antécédents familiaux	PHF V	3. 4	1968	$G_{1.3}$	$M_{1.4}$
CHI.... Rabah	60	F	+	8 jours	Vomissements. Collapsus.	PHF III	3. 4	1968	$G_{1.2}$	$M_{1.4}$
CLE.... Monique	19	F	0	23 jours	Vomissements. Collapsus.	PHF IV	3 +	1959	$G_{1.2.3}$	$M_{1.2}$
COL.... Joël	53	M	?	5 ans 5 m.	Pseudo-puberté précoce.		1 +	1967	$G_{1.3.4}$	
COU.... Martine	7	F	0	2 ans 11 m.	P P P hétérosexuelle	PHF III	1 +	1955	G_3	
COU.... Jean-Marc	27	M		4 ans 6 m.	Pseudo-puberté précoce.		1 +	1961	$G_{3.4}$	
CRA.... Philippe	28	M	0	14 jours	Vomissements. Collapsus.		3. 4	1962	G_1	$M_{1.2}$
CRO.... Danielle	8	F	0	10 jours	Vomissements. Collapsus.	PHF II III	3. 4	1956	$G_{1.3}$	M_1
CRO.... Dominique	38	F		9 jours	Antécédents familiaux	PHF II	3. 4	1964	$G_{1.2.3}$	$M_{1.2}$
DOM.... Murielle	46	F	0	2 mois 1/2	Etat intersexué.	PHF IV	2 +	1966	$G_{1.2}$	M_1
DOS.... Marilyne	64	F	0	5 ans 9 m.	P P P hétérosexuelle.	PHF I	1 +	1969	G_3	
DOS.... Alain	65	M		9 ans 5 m.	Pseudo-puberté précoce.		1 +	1969	G_3	
DOU.... Jean-Pierre	35	M	?	(7 jours)	Vomissements. Collapsus.		3. 4	1963		
DUL.... Pascale	45	F	?	8 ans	P P P hétérosexuelle ?	PHF II	1. 2 +	1966	$G_{3.4}$	
DUP.... Stéphane	52	M	0	15 jours	Vomissements. Collapsus.		4 +	1967	$G_{1.2}$	$M_{1.2}$
FLA.... Stéphane	44	M	0	15 jours	Vomissements. Collapsus.		4 +	1965	$G_{1.3}$	$M_{1.2}$
FON.... Anne-Marie	30	F	+	21 jours	Vomissements. Athrepsie.	PHF III	2. 3	1962	$G_{1.2.3}$	$M_{1.2}$
FON.... Marie-Christine	59	F		12 jours	Antécédents familiaux.	PHF IV	2. 3	1968	G_3	M_4
FOU.... Charles	6	M	?	8 ans 1/2	Pseudo-puberté précoce.		1	1955	$G_{3.4}$	
GAU.... Véronique	50	F	?	23 jours	Vomissements. Athrepsie.	PHF II	2	1967	$G_{1.2}$	(M_1)
GAY.... Patrice	69	M	0	3 ans 9 m.	Pseudo-puberté précoce + collapsus.		1 +	1969	$G_{1.2}$	
GAY.... Elisabeth	70	F		2 ans 6 m.	P P P hétérosexuelle	PHF III	1 +	1969	$G_{1.2}$	
GAY.... Serge	71	M		4 mois 1/2	Dépistage biologique		1	1969	G_2	
GHA.... Djamila	36	F	?	35 jours	Vomissements. Collapsus.	PHF IV	4 +	1963	$G_{1.3}$	$M_{1.2}$
GRU.... Christian	1	F	0	(2 mois)	Athrepsie	PHF ?	2	1950		
GRU.... Antoinette	13	F		1 mois	Athrepsie	PHF IV	2 +	1958	$G_{1.3.4}$	$M_{1.2}$
GUY.... Sylvie	40	F	?	quelques jours	Vomissements	PHF II	2	1955	$G_{2.3}$	M_1
HAD.... Aïcha	49	F	?	7 jours	Vomissements. Collapsus.	PHF IV	4 +	1966	$G_{1.2.3}$	$M_{1.4}$
INC.... Jean-François	29	M	0 ?	24 jours	Vomissements. Collapsus.		4 +	1962	$G_{1.3.4}$	$M_{1.2}$
LEB.... Pascal	16	M	0	12 jours	Vomissements. Collapsus.		3 4	1959	$G_{1.2.3}$	$M_{1.2}$
LOD.... Eric	26	F	?	1 mois	Athrepsie. Vomissements	PHF V	2	1961	G_1	M_1
LORI.... Lucien	54	M	?	13 jours	Collapsus. Antécédents familiaux.		4 +	1967	$G_{1.2.3}$	$M_{1.4}$
LORI.... Vincenzina	63	F		15 jours	Collapsus.	PHF IV	4 +	1969	$G_{1.2}$	$M_{1.4}$
LORN.... Pascal	37	M	?	40 jours	Athrepsie Vomissements.		4 +	1964	$G_{1.2.3}$	$M_{1.2}$
LORN.... Nathalie	47	F		12 jours	Vomissements. Collapsus.	PHF III	4 +	1966	$G_{1.2.4}$	$M_{1.2}$
M..... Danielle	3	F	?	40 jours	Vomissements. Collapsus.	PHF IV	3	1951		M_1
MAL.... Nadine	51	F	0	2 mois 3 sem.	Collapsus. Diarrhée.	PHF I	2	1967	$G_{1.2.3}$	$M_{1.4}$
MAR.... Oréana	43	F	+	21 jours	Etat intersexué	PHF IV	4 +	1965	$G_{1.2.3}$	$M_{1.2}$
MAT....U Claude-Charles	5	F	?	1 an 9 m.	P P P H. H T A.	PHF IV	+	1954	$G_{1.2.3.4}$	
MAT....Y Sonia	10	F	?	40 jours	Athrepsie	PHF IV	2 +	1957	$G_{1.3.4}$	
MIM.... Fayçal	55	M	?	15 jours	Vomissements. Collapsus.		3. 4	1967	$G_{1.2}$	$M_{1.4}$
NAM.... Christophe	68	M	0	15 jours	Vomissements. Collapsus.		3. 4	1969	G_1	$M_{1.4}$
ODI.... Marielle	34	F	0	3 mois	Vomissements. Athrepsie.	PHF V	2 +	1963	$G_{1.2.3}$	$M_{1.2}$
OND.... Marie-Pierre	67	F	?	quelques jours	Antécédents familiaux.	PHF IV	2	1969	$G_{1.2}$	(M_1)
PAC.... Pierre	33	M	?	1 mois	Athrepsie. Déshydratation.		4 +	1962	$G_{1.2.3.4}$	$M_{1.2}$
PER.... Pascal	23	F	0	9 ans	P P P hétérosexuelle.	PHF IV	1	1960	$G_{3.4}$	
RAM.... Bernard	2	F	?	(1 mois)	Vomissements. Collapsus.	PHF ?	3. 4	1951		
RAM.... Michel	4	F		1 mois	Vomissements. Collapsus.	PHF III	3. 4	1953	G_1	M_1
RAN.... Gilles	9	M	?	16 jours	Anorexie. Collapsus.		4 +	1956	$G_{1.3.4}$	$M_{1.2}$
ROS.... Marinette	20	F	?	12 ans 1/2	P P P H. H T A.	PHF I	-	1960	$G_{3.4}$	
SAL.... Christine	39	F	0	3 ans 3 m.	Intersexe.	PHF III	1 +	1965	$G_{2.3}$	
SAN.... Marie-Pilie	61	F	?	7 jours	Vomissements. Collapsus.	PHF III	3. 4	1968	$G_{1.3}$	$M_{1.4}$
TAL.... Françoise	15	F	?	3 - 4 mois	Athrepsie	PHF ?	2 ?	1959		?
TAM.... Jean-Paul	14	M	0	5 ans 9 m.	Pseudo-puberté précoce. H T A.		+	1959	$G_{1.2.3.4}$	
TAM.... Jeannine	17	F	+	17 ans 6 m.	Antécédents familiaux. H T A.	PHF I	-	1959	G_3	
TAM.... Thérèse	18	F	0	16 ans 3 m.	Antécédents familiaux. H T A.	PHF I	-	1959	G_3	
THO.... Laurence	66	F	?	27 jours	Vomissements. Athrepsie	PHF V	3. 4	1969	$G_{1.2}$	$M_{1.4}$
TIS.... Evelyne	32	F	0	35 jours	Vomissements. Athrepsie.	PHF IV	3. 4	1962	$G_{1.3.4}$	$M_{1.2}$
VIL.... Dominique	58	F	?	15 jours	Vomissements. Collapsus.	PHF IV	3. 4	1968	G_1	$M_{1.4}$

Faits évolutifs	Age et traitement actuel	Recul	Origine du dossier
3? 5 6 7 9	3 ans 7 m. G_3 3 mg. M_4 50 γ. S 3 g.	3 ans 7 mois	Dr BETHENOD - Pr JEUNE
2 3 4 5 7 8 9? P	10 ans 10 m. G_2 20 mg. M_4 50 γ. S 2 g.	10 ans 10 mois	Pr FRANÇOIS
6 9		8 jours († 1966)	Dr BETHENOD
3 4 P	13 ans 1/2 G_4 0,75 mg. S v	13 ans 3 mois	Pr FRANÇOIS
		0 (arrivé †)	Pr BERNHEIM
T	22 ans. 0 ?	0 (perdu de vue)	Pr BERNHEIM
1 2 3bis 4		6 mois († 1960)	Pr BERNHEIM
6	9 mois. G_1 15 mg/3j. M_4 50 γ. S 2 g	8 mois	Pr JEUNE
3 5 6 7 8 9	9 ans. G_2 12,5 mg. M_4 50 γ. S 2 g	8 ans 11 mois	Pr FRANÇOIS
1) (4)	1 an 1 m. G_1 25 mg/3j. M_1 2,5 mg/3j. S 3 g.	3 mois (perdu de vue)	Pr JEUNE
2 5bis 6 7 T	15 ans. G_4 0,5 mg + Androgène.	13 ans 2 mois	Pr JEUNE
3 3bis 5 9	6 ans. G_2 12,5 mg. M_4 100 γ. S 2 g	5 ans 8 mois	Pr JEUNE
3? 5 6	3 ans 1/2. G_3 2 mg. M_4 25 γ. S 2 g	3 ans 6 mois	Pr FRANÇOIS
3 4? 5 6 8 9	2 ans 1/2. G_3 2 mg. M_4 25 γ. S 1 g	2 ans 6 mois	Pr FRANÇOIS
(3) 3bis 5 6 7 9	2 ans 1/2. G_2 5 mg. M_4 75 γ. S 5 g	2 ans 4 mois	Pr JEUNE
2 3 3bis 4 5 6 7 9 P	11 ans 1/2. G_2 15 mg. S 4 g	11 ans 5 mois	Pr FRANÇOIS
2 7 8 9 P	9 ans. G_3 7 mg. S 1 g	3 ans 7 mois	Pr FRANÇOIS
2 7? 9 P T	18 ans 2 mois. G_3 10 mg.	15 ans 4 mois	Pr FRANÇOIS
P	14 ans 2 mois. G_4 0,5 mg.	9 ans 8 mois	Pr FRANÇOIS
2 3? 3bis 4?		1 an 9 m. († 1963)	Pr BERNHEIM
1 4 6		4 mois († 1956)	Pr MONNET
3 3bis 4 6 7 9	6 ans 6 m. G_2 10 mg. M_4 100 γ. S 2,5 g	6 ans 6 moïs	Prs LARBRE et JEUNE
5	5 ans. G_2 15 mg. S 2 g	4 ans 10 mois	Pr JEUNE
P	7 ans 1/2. G_3 15 mg.	1 an 9 mois	Pr LARBRE
P	11 ans. G_3 15 mg.	1 an 8 mois	Pr LARBRE
9		0 († 1963)	Pr A. BERTOYE
5 7? P T	13 ans 6 m. G_3 6 mg.	1 an 6 m. (perdue de vue)	Pr JEUNE
6 7	3 ans 9 m. G_2 15 mg. M_4 75 γ. S 3 g	3 ans 9 mois	Pr LARBRE
2 3 6 7	5 ans 9 m. G_3 3 mg. M_4 25 γ. S 4 g	5 ans 6 mois	Pr FRANÇOIS
2 3 3bis 4 5 P	9 ans 2 m. G_3 3 mg. M_4 25 γ. Sv	9 ans 1 mois	Pr LARBRE
5 6	2 ans 9 m. G. 2 mg. M_4 50 γ. S 2 g	2 ans 9 mois	Pr JEUNE
9 P T	23 ans. G_3 5 à 7,5 mg.	14 ans 4 mois	Pr JEUNE
3? 5	4 ans 6 m. G_2 10 mg. S 2 g	4 ans 4 mois	Pr JEUNE
9 P?	5 ans. G_2 15 mg. S 4 g	1 an 6 mois	Pr JEUNE
5	4 ans. G_2 12,5 mg. S 1 g	1 an 6 mois	Pr JEUNE
	1 an 10 m. G_2 5 mg. S 1,5 g	1 an 6 mois	Pr JEUNE
2? 5 6 7 8		6 ans 4 mois († domicile)	Pr MONNET
		2 mois 1/2 († 1950)	Publ. JEUNE-CHARRAT (1953)
3 3bis 5 7 8 P	12 ans 2 m. G_4 0,5 mg.	12 ans 1 mois	Pr FRANÇOIS
3? 4? 5	8 ans 6 m. G_3 4 mg. Sv	5 ans 4 mois	Pr JEUNE
3 4 5 6	4 ans 4 m. G_2 15 mg. M_4 75 γ. S 2 g	4 ans 4 mois	Pr JEUNE
1) 2 3 4 6 7	10 ans. G_4 0,5 mg. M_4 150 γ. S 5 g	9 ans 2 mois	Pr JEUNE
3 4 7 P	12 ans 2 m. G_2 20 mg. Sv	12 ans	Pr JEUNE
1 3bis 4 6 9		3 mois († 1961)	Dr CHARRAT
1) (3bis) (4) 6 7 9	2 ans 9 m. G_3 8 mg. M_4 150 γ. S 1 g	2 ans 3 m. (perdu de vue)	Pr JEUNE
(3?) 5 7 8 9 P?	10 ans 6 m. G_3 7 mg. M_4 75 γ. S 3 g	9 mois (perdue de vue)	Pr JEUNE
2 3 3bis 4 6 7 9	6 ans 8 m. G_2 15 mg. M_4 75 γ. S 2 g	6 ans 8 mois	Pr JEUNE
3bis 5 6 7	4 ans 9 m. G_2 15 mg. G_4 0,12 mg. M_4 125 γ. S 4 g	4 ans 9 mois	Pr MONNET
		1 mois († 1951)	Publ. JEUNE-CHARRAT (1953)
3? 3bis 6 7 9	4 ans. G_2 15 mg. M_4 100 γ. S 3 g	3 ans 10 mois	Dr BETHENOD - Pr JEUNE
2 3 3bis 5 6	5 ans 7 m. G_2 15 mg. M_4 50 γ. S 2 g	5 ans 7 mois	Pr FRANÇOIS
(3bis) 5bis (P) T	17 ans 6 m. G_2 5 mg. G_4 0,5 mg. + Androgène	15 ans 10 mois	Pr JEUNE
3 5 7 9 P T	14 ans 2 m. G_4 2 mg.	14 ans	Pr JEUNE
2 4 6 7	3 ans 9 m. G_2 15 mg. M_4 100 γ. S 5 g	3 ans 9 mois	Dr BETHENOD - Pr JEUNE
1 4 6		3 mois († 1970)	Pr FRANÇOIS
2 3? 3bis 5 7	8 ans 3 m. G_3 3,5 mg. S 2 g	8 ans	Pr FRANÇOIS
2 5 6		1 an 2 m. (†domicile)	Pr JEUNE
2 3 4	8 ans 5 m. G_2 5 mg. G_4 0,25 mg.	8 ans	Pr MONNET
5bis 9 (P) T	20 ans. G_4 0,5 mg. + Androgène	11 ans	Pr JEUNE
		0 († 1951)	Pr BERNHEIM
		0 († 1953)	Pr BERNHEIM
2 3 3bis 4 7 9 P	14 ans 7 m. G_4 0,33 mg. M_4 50 γ. Sv	14 ans 7 mois	Pr FRANÇOIS
(3bis) P T		0 (perdue de vue)	Pr JEUNE
2? 5 7 8		3 ans 2 m. († domicile)	Pr MONNET
3? 4 6 8	2 ans 8 m. G_3 3,5 mg. M_4 50 γ. S 2 g	2 ans 8 mois	Pr FRANÇOIS
2 9		3 ans 10 m. († domicile)	Pr BERNHEIM
(3bis) P T	17 ans 1/2. G_2 5 mg. G_4 0,5 mg.	11 ans 9 mois	Pr JEUNE
(3bis) P T		3 ans (perdue de vue)	Pr BERNHEIM
(3bis) P T		3 ans (perdue de vue)	Pr BERNHEIM
5 6 9	1 an 8 m. G_2 5 mg. M_4 50 γ. S 3 g	1 an 6 mois	Pr JEUNE
3 5 6 7 9 P	8 ans 5 m. G_1 50 mg/j. M_4 100 γ. S 4 g	8 ans 3 mois	Prs MONNET et JEUNE
4 5 6		6 mois († 1968)	Pr JEUNE

CHAPITRE III

COMMENTAIRES

A - A PROPOS DE L'HOMOGENEITE DE NOTRE SERIE, il nous semble que deux notions doivent être apportées :

1 - Certaines observations ne sont pas sous le contrôle de l'équipe lyonnaise d'un bout à l'autre de l'évolution :

- soit que le traitement ait été commensé ailleurs : Obs. 20, 29, 33, 41, 45, 54, 63.
- soit que le traitement une fois équilibré, les enfants aient été confiés au spécialiste de leur région : obs. 17, 18, 20, 36, 41, 45, 54, 63, 67 ; ou que, de ce fait, les consultations à Lyon soient peu fréquentes : obs. 28, 50, 64, 65.

Il arrive ainsi que des incidents évolutifs soient observés hors des limites de la surveillance strictement lyonnaise. Il est difficile d'en faire abstraction, notamment s'il s'agit du décès.

2 - L'homogénéité à l'intérieur même de l'équipe locale est un fait. Elle est assurée de plusieurs façons :

- par le laboratoire chargé des dosages stéroïdiens (Pr. BERTRAND, Dr. LORAS)
- par les membres de l'équipe d'endocrino-biologie (Pr. BERTRAND, Dr. SAEZ, Dr de PERETTI, Dr. FOREST) qui assistent généralement les chefs de service, et assistants de pédiatrie dans leurs décisions thérapeutiques, au cours des hospitalisations comme des consultations.
- plus récemment par le Dr. M. SEMPE, chargé d'interprêter en général les radiographies osseuses. Toutes les données auxologiques mentionnées ici sont, en tous cas, dues à son interprétation personnelle (souvent a posteriori).

B - SUR LA COMPOSITION DE NOTRE SERIE, en fonction du type biochimique, nous rappellerons que :

- 60 observations sont des deficits certains en 21-hydroxylase.
  Nous y rattacherons 4 observations (2, 3, 4 et 35) dont le type enzymatique n'est pas précisé, mais qu'il paraît justifié de ranger dans ce cadre, ainsi que l'observation 48, encore que le diagnostic puisse y être récusé. Au total 65 cas, soit 90 % du total.
- 5 observations sont des deficits certains en 11-hydroxylase (obs. 5, 14, 17, 18 (20), soit environ 7 % du total.
- 2 observations sont des déficits probables en 3 β-ol-déshydrogénase, soit environ 3 % des cas.

I - A PROPOS DES FORMES EN 21-HYDROXYLASE

Notre série comporte 65 cas (60 certains, 5 probables). Parmi eux, 44 sont de sexe féminin ; 52 ont une perte de sel avérée cliniquement ; et 53 ont été diagnostiqués au cours de la première année (dans un cas l'HSC a été dépistée biologiquement, sans manifestation clinique - Obs. 71).

LES METHODES UTILISEES nous semblent devoir être, au moins succinctement, dégagées :

1 - Le diagnostic, évoqué sur la scène clinique et les éventuels antécédents familiaux, est affirmé par l'expertise biologique :

- A la période néo-natale, celle-ci est toujours limitée : mise en évidence de la fuite de Na et de la rétention de K par les ionogrammes et l'ECG (éventuellement le test au Syncortyl, obs. 66 - 68 et 72) ; d'autre part sexe chromatinien (voir caryotype) en cas d'intersexe ; enfin dosage des 17 CS et des KGS urinaires (avec chromatographie des 17 CS) argument fondamental, mais acquis tardivement et habituellement non attendu pour l'initiation du traitement : exceptionnellement ce fait peut être la source d'hésitations ultérieures (Obs. 16 et 41. Nous citerons ici le cas d'un enfant, non rapporté ici, traité pour HSC pendant plusieurs années, jusqu'à ce que l'expertise soit complétée et montre qu'il s'agissait d'une hypoplasie surrénalienne ; mais le traitement est le même pour ces deux affections).

- Chez les plus grands enfants, l'expertise est habituellement complétée (après l'arrêt momentané du traitement dans les formes à révélation infantile ; ou avant l'institution du traitement dans les formes à révélation juvénile) : tests dynamiques explorant l'axe hypophyso-surrénalien, avec dosage des stéroïdes urinaires et du CSR : chromatographie des 17 CS urinaires ; enfin expertise dynamique de la perte de sel : mesure du Nae, de l'ASR, de l'activité - rénine plasmatique sous différents régimes (hyper, normo ét/ou hyposodé)

avec contrôle concomittant du poids corporel et des ionogrammes plasmatiques et urinaires cette expertise a été réalisée de façon plus ou moins complète dans 31 observations de cette série (cf. TABLEAU V) et rapportée par LORAS et Coll. (1970) pour 25 d'entre elles.

- En cas de PHF, outre l'étude du sexe chromatinien, le diagnostic est aussi fondé sur la gynécographie pré-opératoire, systématique, réalisée par les équipes de radiologie pédiâtrique (Dr. BERAUD - Dr. DEFFRENNE). Chez les grands enfants, l'examen psychiâtrique est mené par les neuro-psychiâtres infantiles attachés aux différents services (Dr. BEAJPERE, Drs. MOREAU et PASQUIER et Dr. MAER).

- Enfin, le dépistage de l'infection urinaire, répété, fait partie de l'expertise depuis quelques années. DAVID et Coll. (1970) en ont rapporté 14 observations parmi cette série. En cas d'infection avérée et récidivante, une urographie intra-veineuse (UIV), et parfois une cystographie, sont pratiquées.

2 - Les méthodes de traitement : sans entrer dans le détail des principes déjà exposés, nous dirons simplement à ce sujet que :

- Le choix des cortisone-like est limité à la Cortisone IM au cours des 2 premières années, et à l'hydrocortisone ou à l'hydro-cortancyl lorsque la voie orale est utilisée (l'hydrocortisone tendant actuellement a être préférée). Aucun autre dérivé n'a été utilisé dans cette série, sauf la Dexaméthasone dont les indications sont restées limitées aux épreuves diagnostiques et aux états de défreination difficiles à juguler, ceux de la période pubertaire notamment.

- Les différents minéralo-corticoïdes ont eu des fortunes respectives diverses : la Doc IM, élément de base, a été remplacée pendant plusieurs années à partir du 3e mois de la vie par des implants sous-cutanés ; les injections de Doc-retard ont été relativement peu utilisées (Obs. 9, 16, 25, 28, 29, et 33). Actuellement la préférence va au 9 α -Fluoro-cortisol per os, dont les indications tendent a être posées de plus en plus précocément au cours de la vie.

- Le traitement chirurgical, enfin, est confié aux équipes de chirurgie infantile attenantes aux services de Pédiâtrie, l'une à tendance "généraliste" (Pr. MARION †, Pr. Ag. DAUDET, Pr. Ag. CHAPPUIS) l'autre à tendance "urologique" (Pr. Ag. MOLLARD, Dr. CAMPO-PAYSAA). Il n'est plus fait appel actuellement aux urologues ou gynécologues d'adultes.

- Nous reviendrons sur l'aspect psychothérapique du traitement.

3 - La surveillance évolutive est exercée de la façon suivante : dès l'équilibration initiale obtenue, l'enfant quitte le service de pédiâtrie. Il est confié, de façon idéale, à ses parents. En réalité - soit que le milieu familial ne s'y prête pas, soit que l'âge de l'enfant ou son état fasse émettre

des réserves - il n'est pas rare qu'il soit confié temporairement à d'autres milieux hospitaliers ou para-hospitaliers rompus à la surveillance de ce type de malades : Pouponnière de la Chaux (Dr. CARRON) pour les nourrissons et Centre Hélio-marin de GIENS (Dr. GILLY, Dr. HERMIER, Dr. HARTEMANN) pour les plus grands enfants.

Les consultations ont lieu généralement tous les 15 jours à tous les 2 mois pour les nourrissons, et tous les 2 à 6 mois pour les grands enfants (chaque malade est convoqué personnellement par le secrétariat du laboratoire d'endocrinologie).
Chaque fois sont consignés dans le dossier les faits intercurrents notables et les résultats détaillés de l'examen clinique. Les radiographies osseuses sont pratiquées en général tous les 6 mois (de préférence actuellement, la consultation est fixée au voisinage d'une date anniversaire).

Les dosages des stéroïdes urinaires sont plus fréquents : 17 CS et KGS sont dosés tous les mois à tous les 2 mois, un échantillon d'urines de 24 h. étant envoyé directement au laboratoire. Parfois certains examens simples sont demandés (ionogramme plasmatique, bactériologie urinaire).

Au besoin, la consultation d'endocrinologie est couplée avec une consultation de neuro-psychiâtrie : les membres de l'équipe pédo-psychiâtrique donnent leurs propres indications (chimio-thérapie, psychothérapie, placement scolaire) et prennent en charge les enfants de façon prolongée au besoin.

L'éducation sanitaire de la famille est entreprise avant même la sortie du milieu hospitalier ou de la pouponnière. Dans l'un des services (Pr. FRANÇOIS) une notice écrite est remise aux parents, précisant la conduite à tenir en cas d'incidents évolutifs. Les médecins-traitants sont toujours avertis de leur rôle particulier vis-à-vis de l'enfant.

4 - Le dépistage est systématique chez les nouveau-nés ultérieurs de la fratrie : transfert rapide de la maternité en pédiâtrie si la forme familiale comporte une perte de sel sévère (a fortiori, en cas d'intersexe constaté) ; dosage des stéroïdes urinaires vers 3 mois dans les formes familiales "virilisantes pures" : 2 cas de ce type sont rapportés ici, l'un ayant été dépisté à 3 mois (17 CS à 2,7 et KGS à 10,7 mg/j : Obs. 71, forme avec perte de sel légère), l'autre ayant échappé à 4 mois (17 CS à 0,8 mg/j : Obs. 27, forme sans perte de sel patente, diagnostiquée sur l'hyperandrogénisme à 4 ans 1/2).

RESULTATS EVOLUTIFS :

Sans prétendre être complets, nous les avons classés en une douzaine de rubriques selon qu'ils concernent :

- les décès	O
- les difficultés du traitement médical	1 à 4
- le traitement chirurgical	5 et 5 bis
- les complications ou associations diverses	6 à 9
- la puberté	P
- la taille définitive	T

Nous les analyserons dans l'ordre. CF. TABLEAU V.

O - Les décès : il en existe 16 dans notre série, ce qui peur paraître considérable ; en réalité, il convient de distinguer :

- Les décès avant traitement (ou dans les 1ères heures) : 5 cas :

Obs. 1 - 2 - 3 et 4 : de 1950 à 1953, période où l'HSC est encore habituellement mortelle.
Obs. 35 (1963) : garçon chez qui le diagnostic porté était de néphropathie.

Il s'agit toujours de formes à révélation précoce avec perte de sel patente.

- Les décès par ISA survenue secondairement : 5 cas :

Obs. 15, vers 4 ans ; obs. 28, vers 2 ans ; obs. 36, vers 7 ans ; obs. 39, vers 6 ans ; obs. 67, vers 1 an 1/2.
Ces décès ont tous eu lieu à grande distance de Lyon >100 km, le plus souvent à domicile (1 cas en Afrique du Nord, et 1 cas en Afrique Noire). Pour l'obs. 28, la réanimation tentée au centre hospitalier local (Midi de la France) a échoué.
Dans ce groupe, une fois la perte de sel n'était pas manifeste (obs. 39).

- Les décès où une faute thérapeutique semble être en cause : 5 cas :

Obs. 8, vers 4 mois (1956) ; obs. 24, vers 6 mois (1960) ; obs. 26, vers 3 mois (1961) ; obs. 58, vers 9 mois (1968) et obs. 68 vers 3 mois (1970).

Il s'agit toujours de formes révélées précocement. Le caractère analogue des difficultés thérapeutiques y est remarquable et nous y reviendrons (cf. § I). Il faut noter que jamais le cas ne s'est produit dans le même service hospitalier.

- Enfin, 1 décès sans rapport évident avec l'HSC :

obs. 48, Septicémie néo-natale avec localisations purulentes multiples.

De cette énumération, il ressort 2 notions évidentes : d'une part la difficulté de l'éliquibration du traitement au cours des premiers mois de la vie pour les formes avec perte de sel ; d'autre part, la valeur pronostique péjorative de l'éloignement du domicile, dans tous les cas.

1 - Les difficultés initiales du traitement chez le petit nourrisson :

Nous avons groupé sous cette rubrique 8 observations schématiquement comparables et recueillies sur 2 notions : a) pour avoir abouti au décès (obs. 8 - 24 - 26 - 58 et 68) et b) pour avoir motivé le transfert d'un premier centre hospitalier vers Lyon (obs. 29 - 41 et 54). En réalité, la plupart des formes à révélation précoce sont la source de difficultés thérapeutiques bien évidemment.

Dans tous les cas cités ci-dessus, la scène clinique observée comporte : hypotrophie staturo-pondérale, hypotonie et émaciation musculaire, faciès cushingoïde, absence d'éveil psycho-moteur, accès de déshydratation répétés obligeant à des réhydratations I.V. itératives, polyurie souvent observée, instabilité tensionnelle, accès de fièvre fréquents et non toujours expliqués, manifestations infectieuses multiples (ORL, broncho-pulmonaires, urinaires, cutanéo-muqueuses) ; le décès lorsqu'il survient se situe dans un contexte de fièvre, de coma et de collapsus et l'examen autopsique révèle habituellement l'atrophie des surrénales (obs. 8 - 58 et 68). Biologiquement, le déséquilibre ionique n'est évident qu'au cours des accès de déshydratation, mais d'une façon habituelle, on note une tendance à l'hypokaliémie (obs. 26 - 29 et 68). La freination jugée par les 17 CS apparait très forte, alors que les KGS sont insuffisamment abaissés (obs. 26 - 29 - 58 et 68). Le retard de la maturation osseuse est rapidement manifeste.

Quant à l'histoire évolutive, elle est également analogue d'une observation à l'autre : maintien de doses importantes de Cortisol pendant plusieurs semaines (souvent motivé par un épisode infectieux initial) ; l'essai de réduction secondaire de la posologie est mal toléré si les infections se multiplient ; la mort survient souvent quelques jours après un essai de réduction ; à l'opposé, nécessité de doses progressivement croissantes de Doc (jusqu'à 5 mg/j), dont l'effet parait s'épuiser progressivement.

L'interprétation physiopathologique de ce syndrôme peut ne fait intervenir que les effets du Cortisol : tissulaire (syndrôme cushingoïde), immuno-suppresseur (infections multiples), freinateur de l'ACTH (atrophie des surrénales, mauvaise tolérance des stresses) et kaliopénique, (polyurie, épisodes de déshydratation avec fièvre, résistance à la Doc). La preuve de la néphropathie hypokaliémique a été apportée dans l'obs. 29 ; elle est très vraisemblable dans l'obs. 54 et probable dans les obs. 26 et 28.

L'obs. 54 met en outre en évidence une déshydratation hyper-osmolaire, avec complication par un hématome sous-dural bilatéral. Il faut noter que les doses de Cortisone, de Doc et de sel étaient toutes trois élevées au moment du transfert à Lyon.

L'évolution lorsqu'elle est favorable (obs. 29 - 41 et 54), ne le devient qu'après la réduction du Cortisol ; la phase intermédiaire est toujours périlleuse, et peut exposer aux dangers de la surcharge en Doc (obs. 26).

D'autres difficultés peuvent être rencontrées au cours des premiers mois du traitement, en particulier celles créées par la surcharge en Doc (cf. § 3 bis), mais dans notre série elles n'ont jamais abouti à la mort isolément.

Au total, la surcharge en Cortisol apparait être le risque principal au cours des premiers mois de la vie. Il est indispensable, pour l'éviter, de réduire dès que possible la dose de charge initiale. Une injection de 25 mg de Cortisone IM tous les 3 à 4 jours parait convenir dès les premiers mois de la vie, et l'espacement des injections doit être établi rapidement, en 2 à 6 semaines. Actuellement en outre, nous associons l'administration de Potassium per os chez nos malades.

2 - Les crises de décompensation aigüe au cours du traitement.

Nous en avons relevé dans 19 observations, qu'elles y soient isolées ou itératives. Nous ne nous étendrons pas sur leurs aspects symptomatiques, sinon pour préciser que nous nous sommes limités à colliger les accidents de collapsus périphérique avec ou sans hypotension, avec vomissements et/ou douleurs abdominales, mais sans retenir les crises convulsives hyperthermiques parfois rencontrées mais qui nous semblent non spécifiques, chez le nourrisson ; mais pour JOB et Coll. (1970) celles-ci peuvent être tenues pour des manifestations précoces de la décompensation. Rappelons que 5 fois ces crises ont abouti au décès, toujours à distance de Lyon.

a) Les criconstances de survenue peuvent s'énumérer de la façon suivante :

- 5 fois : épisode infectieux aigu simple et isolé (obs. 15 †, 36 †, 39 †, 55, 67 †).

- 2 fois : épisode infectieux aigu simple et arrêt inopiné du traitement (obs. 7 et 12).

- 4 fois : crise à distance de l'apport de Doc (15 jours et 3 semaines après 1 injection de Percortène-retard dans les obs. 28 † et 33, et peu après l'arrêt de la Doc vers 1 an dans l'obs. 34), ou peu après l'arrêt du sel supplémentaire vers 5 ans (obs. 30). Deux fois, il n'y avait pas de notion infectieuse évidente (obs. 28 et 34).

- 8 fois : décompensations itératives (obs. 9, 19, 25, 29, 37, 43, 44 et 53) ; dans presque tous ces cas, les crises sont rapprochées au cours d'une période de 1 à 2 ans et semblent correspondre à une phase de perte de sel mal compensée. Dans l'obs. 43 par contre, ces crises sont espacées et surviennent au cours d'épisodes infectieux.

b) L'étude de la corrélation avec la sévérité du déficit fait ressortir que :

- les crises isolées d'origine infectieuse surviennent aussi souvent dans les déficits légers (obs. 39 et 67) que dans les déficits sévères (obs. 36 et 55).

- par contre, les crises itératives sont le propre des formes avec perte de sel sévère (argument pour retenir sa mauvaise compensation). Dans ce groupe, seule l'observation 53 relève d'un déficit léger, et il y a eu amélioration avec l'administration d'une petite quantité de sel quotidienne.

3 - Les phases de "perte de sel non compensée".

La notion de mauvaise compensation de la perte de sel s'est progressivement imposée au cours de l'expérience du traitement de l'HSC, devant la constatation de périodes de défreination, mal contrôlée par l'augmentation des cortisone-like, mais cédant à l'augmentation du sel ou de la Doc.

L'étude rétrospective des observations nous a montré à l'évidence la réalité de ce phénomène. Nous tenterons ici d'en dégager les éléments sémiologiques et les arguments diagnostiques. Dix-neuf observations nous semblent aptes à une telle analyse (obs. 9, 10, 11, 13, 16, 19, 25, 29, 30, 31, 32, 33, 37, 38, 42, 43, 44, 49, et 62).

a) Trois éléments symptomatiques y figurent constamment et prennent à nos yeux la valeur de signes cardinaux :

- l'élévation des 17 CS urinaires et, beaucoup plus nette encore, celle des KGS. retrouvées à plusieurs examens successifs.

- la rapidité de la maturation osseuse qui s'inscrit en pente ascendante sur les schémas reproduits : l'écart croissant entre les courbes de maturation et de croissance y apparaît nettement dans tous les cas.

- le fait enfin que ces 2 témoins de la défreination apparaissent après la diminution de l'apport antérieur de Doc ou de sel, et disparaissent avec leur augmentation (ou parfois spontanément, avec le temps).

D'autres notions se dégagent de l'analyse des observations :

b) Circonstances étiologiques :

- La sévérité de la perte de sel est un facteur favorisant puisqu'il est retrouvé 16 fois sur 19 ; mais il n'est pas déterminant : dans trois cas (obs. 10, 13, et 30), la perte de sel était modérée.

- l'âge de survenue est très variable et c'est un peu artificiellement que l'on peut distinguer 3 groupes : celui où la perte de sel est non compensée pendant la petite et la grande enfance (5 cas : obs. 9, 11, 19, 25, 29), celui où le phénomène est limité à la grande enfance, après 4 ans (5 cas : obs. 13, 16, 30, 31, 33), et enfin celui où il est plutôt observé au cours de la petite enfance depuis l'âge de 1 an (9 cas). Les formes à perte de sel modérée se rencontrent dans ces 2 derniers groupes.

- notons que les 20 dernières observations sont pratiquement exclues de ce chapitre pathologique.

- la nature du dérivé cortisonique utilisé pendant la phase correspondante est variable, mais notons que dans 9 cas (obs. 9, 10, 13, 16, 19, 31, 32, 33, 42) le seul utilisé a été le Cortancyl, dans 1 cas la cortisone I.M. (obs. 43), dans 7 cas, il y a eu Cortisone I.M. puis Cortancyl (obs. 11, 25, 29, 38, 44, 49, 62), dans 1 cas Cortisone I.M. puis Cortancyl puis Hydrocortisone per os (obs. 37), dans 1 cas Hydrocortisone per os, puis Cortancyl (obs. 30). Dans ces conditions il semble que l'on puisse admettre le rôle favorisant du Cortancyl (ou de l'Hydrocortancyl, employé indifféremment). Mais la Cortisone ne met pas à l'abri de ce risque, non plus que l'Hydrocortisone semble-t-il (voir obs. 50, non répertoriée ici).

c) Eléments symptomatiques associés.

- Les signes cliniques de défreination sont presque toujours notés (poussée d'androgénisation, pigmentation). Mais leur observation est moins fine que celle des signes biologiques et osseux. Il ont pour nous une valeur d'appoint.

- La survenue de crises d'ISA itératives est notée 6 fois (obs. 9, 19, 25, 29, 37 et 44) ; elle doit certainement attirer l'attention, nous l'avons dit, sur une mauvaise correction de la perte de sel ; de même que la tendance aux accès de pâleur avec cernes occulaires (obs. 32).

- La nécessité d'augmenter progressivement les doses de Cortisol (ou du dérivé Cortisol-like) à la recherche d'un équilibre, jamais atteint est très fréquemment rencontrée (12 fois : obs. 9, 11, 13, 19, 25, 29, 32, 33, 37, 38, 49 et 62). En soi, elle doit éveiller le soupçon.

Elle est en outre à l'origine d'une modification de la symptomatologie : association de signes de Cushing à ceux de l'hyperandrogénisme, arrêt de la croissance (sans arrêt de la maturation) et abaissement des 17 CS urinaires (sans abaissement aussi important des KGS).

d) D'autres manifestations sont encore rencontrées avec une fréquence qui nous semble nettement dépasser celle de la fortuité.

- les troubles neuro-psychiâtriques en particulier : troubles caractériels (tendance clastique, instabilité et inattention scolaire) troubles de la série anxieuse, retard intellectuel : au total ceux-ci sont observés 12 fois sur 19 (obs. 9, 10, 11, 13, 16, 19, 25, 29, 32, 37, 38, et 44) formant de loin le plus lourd contingent neuro-psychiâtrique de notre série. Dans 2 de ces observations, il existe des "absences" traitées par les anticomitiaux. Ces troubles sont plus importants lorsque la petite enfance a été concernée par la perte de sel non compensée, et ils peuvent aller jusqu'à la débilité profonde (cf. § 7).

- l'obésité est notée 7 fois (obs. 9, 10, 11, 13, 19, 43 et 62) et 2 fois elle a nécessité des mesures thérapeutiques énergiques prolongées. Elle n'est pas de type cushingoïde et n'est pas observée toujours en association avec une surcharge cortisonique. Elle régresse avec la meilleure compensation de la perte de sel.

- l'énurésie est notée 5 fois (obs. 13, 19, 32, 33 et 43). Sans admettre d'interprétation simple, elle semble fréquente dans ce groupe.

- la tendance à l'anémie hypochrome est parfois rencontrée. Dans 2 observations (25 et 62) il y a eu, au cours de la période de non compensation de la perte de sel, un épisode anémique grave (hémoglobine <7 g %), nécessitant des transfusions et n'ayant pas reçu d'explication.

e) A l'opposé, certains signes que l'on pourrait attendre font défaut :

- l'avidité pour le sel n'est pratiquement jamais observée. Mieux, dans certains cas (obs. 13, 16 et 30) c'est au moment où le supplément de sel est laissé à volonté que la perte de sel n'est plus compensée, respectivement à 5 ans, 4 ans 1/2 et 5 ans.

- l'hypotension artérielle manque également : surveillée à chaque consultation la TA est au contraire trouvée, d'une façon habituelle, supérieure à la normale. Il arrive même qu'à la suite d'une telle constatation le supplément de sel ou de Doc soit encore réduit et aggrave l'état antérieur. Le même phénomène s'est produit pour l'excès pondéral.

- les troubles ioniques (hyponatrémie, hypochlorémie) font défaut en dehors des crises de décompensation aigüe. A plusieurs reprises, on a constaté des électrolytes plasmatiques normaux chez ces enfants vus à la consultation.

En somme la perte de sel non compensée est à l'origine d'un état de défreination résistant au Cortisol, d'une tendance aux crises de décompensation aigüe, d'un mauvais contrôle de la maturation et de la croissance exposant à long terme au nanisme, de désordres neuro-psychiâtriques avec possibilité de retard mental ; mais ses manifestations trompeuses rendent son diagnostic difficile.

Avant de dégager les éléments du diagnostic, il est souhaitable de proposer une interprétation physiopathologique à l'ensemble de ces troubles ; les circonstances étiologiques accusent le déficit sodé chronique ; or, celui-ci est un facteur de stress permanent, responsable de la défreination hypophysaire et, de ce fait, il aboutit à l'excès d'androgènes surrénaliens, associé à l'accumulation de leurs précurseurs métaboliques ; en outre, le déficit sodé est le stimulant physiologique de la sécrétion d'aldostérone, par l'intermédiaire du système rénine-angiotensine, et il aboutit à stimuler aussi ses précurseurs métaboliques. Ainsi se crée un état d'équilibre dans lequel l'aldostérone (rétenseur de sodium) et les précurseurs (salidiurétiques) sont en stimulation permanente ; cet équilibre est instable puisque le pouvoir de synthèse de l'aldostérone est limité. Dans ces conditions, l'on conçoit que s'observent ici : d'une part l'androgénisation avec excès de 17 CS, d'autre part la tendance aux crises de décompensation aigüe avec accumulation importante des KGS (forme d'élimination urinaire des précurseurs). L'absence de troubles électrolytiques en dehors des crises rend compte de la faible valeur diagnostique du ionogramme plasmatique. La tendance à l'élévation tensionnelle peut être reliée à l'excès d'angiotensine. Il n'est pas irraisonnable d'interprêter les troubles neuro-psychiâtriques comme secondaires à un état de souffrance encéphalique chronique d'origine métabolique, et l'obésité comme la conséquence d'une polyphagie de compensation inadaptée, au manque de sel. Il est logique de mettre la dissociation maturation - croissance sur le compte de la défreination, phénomène reproduisant en quelque sorte l'évolution spontanée ; mais ici, l'on conçoit que l'excès de Cortisol n'améliore pas la situation osseuse, au contraire, puisqu'il ne peut freiner suffisamment les androgènes et agit comme un toxique sur le tissu osseux (et éventuellement sur la sécrétion de GH).

Pour affirmer la spoliation saline, l'on dispose stricto-sensu de deux moyens irréfutables : la mise en évidence d'un pool sodé échangeable déficitaire, ou encore la mise en évidence d'un taux de rénine circulante élevé (SASSARD et Coll. 1969, LORAS et Coll. 1970). Ces techniques n'étant pas d'application simple actuellement, il reste des moyens de diagnostic indirects parmi lesquels nous retenons :

- des signes cardinaux : défreination biologique mieux exprimée par les KGS que par les 17 CS, progression rapide de la maturation osseuse sans croissance correspondante, diminution récente du supplément de sel ou de Doc. (Il est prudent, à cet égard, de ne jamais modifier au même moment le traitement glucocorticoïde et le traitement de la perte de sel).

- des signes d'appoint : hyperandrogénisation clinique, résistance de la défreination au Cortisol, tendance aux crises de décompensation répétées, troubles caractériels, parfois excès pondéral.

- des signes paradoxaux ou "négatifs" . électrolytes sanguins normaux et TA normale ou élevée.

Au total, on peut s'étonner qu'une telle notion - elle nous semble évidente - ne se soit pas fait jour dans les précédentes publications. Les résultats meilleurs que nous observons depuis 5 ou 6 ans paraissent en grande partie liés à la meilleure équilibration de la perte de sel.

Nous pouvons, à titre indicatif, revoir l'ensemble de notre série à ce point de vue :

- Nous n'utilisons plus aujourd'hui que la Doc IM au cours des premiers mois de la vie, puis le 9 α -Fluoro-Cortisol per os (son âge d'introduction s'abaisse progressivement : 2 mois dans l'obs. 72) ; les doses de ce dernier s'échelonnent de 25 à 150 γ /j, rarement plus, il est possible que son utilisation soit à l'origine de la meilleure évolution actuelle de nos malades (car il assure une couverture régulière des besoins de l'organisme). Il n'a été observé avec lui qu'un seul accident de surcharge (obs. 51) ; mais la dose utile doit être atteinte par palliers progressifs.

- Dans le Tableau V, nous avons chiffré l'intensité de la perte de sel, de 1 à 4 ; les correspondances étant indiquées dans la légende ; l'intensité réelle parait parfois intermédiaire entre 2 degrés consécutifs, et il ne nous semble pas possible de séparer nettement les groupes les uns des autres. Les degrés 3 et 4 correspondent tous deux aux formes dites sévères, mais le degré 4 s'individualise par l'expertise biologique (dans ce degré, même en privation sodée patente l'ASR reste inférieur aux chiffres de base normaux).

- Dans ces conditions, en analysant notre série par tranches d'âge, nous pouvons constater que :

. parmi les 9 malades de moins de 3 ans : 8 reçoivent Doc + sel ; 1 seul ne reçoit que du sel (obs. 71 : degré 1, dépistage systématique à 4 mois, sans manifestation clinique).

. parmi les 13 malades de 3 à 6 ans : 9 reçoivent Doc + sel ; 3 reçoivent seulement du sel (obs. 46 : degré 2 +, obs. 69 et 70 degré 1 +) ; 1 seul ne reçoit pas de compensation (obs. 50 : degré 2, stigmates de la perte de sel non compensée).

. parmi les 9 malades de 6 à 9 ans : 5 reçoivent Doc + sel ; 2 ne reçoivent que du sel ; 2 n'ont pas de compensation (obs. 40 : degré 2 + et obs. 64 degré 1 +).

. parmi les 7 malades de 9 à 12 ans : 4 reçoivent Doc + sel ; 2 ne reçoivent que du sel (obs. 19 : degré 3 + et obs. 53 : degré 1 +) ; 1 seul ne reçoit pas de compensation (obs. 65 : degré 1 +).

. parmi les 13 malades de plus de 12 ans : 1 reçoit encore sel et Doc (obs. 9 : degré 4 +) et tous les autres ne reçoivent aucune compensation, mais parmi eux 4 seulement sont suivis depuis l'enfance avec une perte de sel patente (obs. 10 et 13 : degré 2 + ; obs. 11 : degré 3 + et obs. 16 : degré 3 - 4). Nous considérons que le supplément de sel est supprimé s'il est "laissé à volonté".

- D'une autre façon encore, nous pouvons isoler tous les cas de degré 4 + ; il y en a 11 au total (1 de moins de 3 ans, 4 de 3 à 6 ans, 3 de 6 à 9 ans, 2 de 9 à 12 ans et 1 de plus de 12 ans). Parmi eux, 1 seul ne reçoit plus de Doc, mais seulement du sel, à 8 ans 1/2 ; or, il présente des stigmates de perte de sel non compensée (obs. 33).

En définitive, dans notre expérience, la prolongation du traitement de la perte de sel a été très souvent nécessaire au cours de la grande enfance, beaucoup plus souvent qu'il ne l'est dit habituellement (en particulier dans le groupe des enfants de 9 à 12 ans, sur 5 présentant une perte de sel sévère 4 reçoivent encore à la fois du sel et de la Doc, et le 5e du sel à raison de 4 g/j ; aucun ne présente de signes de surcharge). Si la diminution progressive du traitement minéralocorticoïde est justifiée, rien n'indique ici que son interruption doive avoir lieu dans l'enfance ; pour nous, la frontière d'âge parait se situer assez tard, peut-être vers la 12e année. Enfin, il semble profitable de pratiquer l'exploration dynamique de la perte de sel : s'il s'agit d'un "type 4" nous pensons que le traitement devra être maintenu à vie.

Ajoutons encore qu'à plusieurs reprises nous n'avons pu établir la distinction entre les formes à perte de sel réellement potentielle (limitée aux états de stress ou de privation sodée) et les formes à perte de sel minimes ou légères, les unes et les autres étant souvent découvertes tardivement devant un état d'androgénisation simple. Pour cette raison, nous ne pouvons définir les limites des "salt-losers" et des "non salt-losers", et nous ne pouvons distribuer nos malades en 2 lots. Pour cette raison aussi, il parait souhaitable d'apporter un supplément de sel systématique au cours de l'enfance aux malades se présentant avec une forme "androgénique pure". (obs. 64, 69, 70, 71).

3 bis - Les accidents de surcharge en Doc sont relevés dans 14 observations et attirent les remarques suivantes :

a) Circonstances étiologiques :

- Ils sont toujours précoces, observés au cours des 8 premiers mois de la vie, sauf un cas vers 1 an 1/2 (obs. 19) et un autre à 2 ans (obs. 51).

- ils succèdent très souvent à un implant de Doc (200 à 400 mg) ; mais 5 observations échappent à cette régle : obs. 26, 42 et 60 avec Doc IM, obs. 60 avec sel seulement (prématurée) et obs. 51 avec Florinef per os (à 2 ans).

- La sévérité de la perte de sel est variable : majeure 8 fois, modérée 5 fois (obs. 13, 26, 30, 34, et 51), non précisée une fois (obs. 24 †). Il est remarquable de noter que ces accidents ne présument pas de l'avenir puisque 7 fois, il est relevé ultérieurement une phase de perte de sel non compensée (obs. 13, 19, 28, 30, 37, 42 et 43) donc chez plus de la moitié des survivants.

- Dans 3 observations, il y a précession ou association de phénomènes liés à une surcharge cortisonique précoce (obs. 24, 26 et 60).

- nous n'avons pas inclus dans cette série les phénomènes d'HTA observés au cours des broncho-pneumopathies aigües, car ils ne nous semblent pas directement liés à une surcharge en Doc ; néanmoins, ils sont habituels, et obligent à être prudents dans le maniement de la Doc et du sel au cours des BPAD du nourrisson. C'est l'un des arguments qui ont fait abandonner les implants de Doc.

b) Eléments symptomatiques et évolutifs.

- l'HTA avec gain pondéral rapide et parfois infiltration oedémateuse est le signe habituel de la surcharge en Doc, observé 10 fois ici ; dans ces conditions de diagnostic, l'évolution a toujours été favorable en quelques semaines avec l'arrêt ou la diminution du sel, voire l'ablation des implants (obs. 19) ou l'arrêt de la Doc IM (obs. 42 et 54).

- l'insuffisance cardiaque en est une autre manifestation (obs. 13) avec gros coeur, galop, HVG électrique. Dans le seul cas observé ici, elle a fait discuter une cardiopathie autonome. L'évolution a été favorable en quelques semaines, au prix d'un régime désodé.

- l'oedème pulmonaire quant à lui, comporte un pronostic redoutable (obs. 24 †, et 26 †). Dans nos 2 observations, il survenait après une phase de surcharge cortisonique et pouvait faire émettre un doute sur le rôle de la Doc elle-même : 1 fois OAP après réduction de la Cortisone (sensibilité accrue à la Doc ?) et 1 fois OAP au cours d'une broncho-pneumopathie (décès malgré l'ablation de l'implant).

- Rappelons la déshydratation hyperosmolaire (obs. 60) observée elle aussi après une surcharge mixte, et suivie d'hématome sous-dural.

Au total la surcharge en Doc est un incident des premiers mois de la vie, à prévenir par la surveillance clinique étroite. Son évolution est habituellement favorable avec la réduction du traitement, dans un délai de quelques semaines. Son risque rend le maniement de la Doc difficile au cours des BPAD du nourrisson et en cas de surcharge cortisonique antérieure ; il a fait abandonner les implants de pellets sous-cutanés.

4 - La surcharge en Cortisone prolongée,

Elle est apparue évidente dans deux circonstances déjà exposées : a) d'une part, lorsqu'elle est majeure, au cours des premiers mois de la vie : elle risque fort d'aboutir au décès dans le tableau déjà décrit (cf. § 1), b) d'autre part, ultérieurement, lorsqu'il existe une mauvaise compensation de la perte de sel : elle y est impuissante à assurer la freination, et semble aggraver le retard de croissance sans maîtriser réellement l'avance de maturation, mais n'y est pas responsable pour nous des troubles les plus graves (cf. § 3).

D'une façon habituelle, la surcharge cortisonique est un phénomène passager vite démasqué sur l'association : retard de croissance (± arrondissement du faciès) + retard de maturation + bonne freination biologique. De ce fait, elle est brève et ne parait pas marquer sensiblement l'évolution à long terme, celle de la croissance en particulier : la seule période où elle se manifeste nettement et infléchit le plus sensiblement les courbes de taille et de maturation est celle des deux premières années, et ce phénomène est suffisamment commun pour que l'on puisse affirmer qu'il ne compromet pas l'avenir si l'évolution ultérieure est bonne (au prix d'une défreination légère et contrôlée au besoin, obs. 34, 42 et 43). Si l'on tenait à prévenir cette surcharge, il conviendrait à cet âge de se fier davantage aux courbes des vitesses de croissance et de maturation qu'aux courbes de croissance et de maturation elles-mêmes - (M. SEMPE). Elles sont plus sensibles à cet âge.

La question parait beaucoup moins simple lorsqu'il s'agit de la période pubertaire, et ceci pour plusieurs raisons. La défreination qui se manifeste alors oblige à augmenter les doses de cortisone (ou à utiliser la Dexaméthasone) pour obtenir un contrôle efficace ; mais la dose utile est difficile à apprécier : les chiffres "normaux" des 17 CS et des KGS varient d'un sexe à l'autre et d'une année à l'autre et l'évolution "normale" de la maturation osseuse et de la taille au cours de cette phase comporte une part d'imprécision considérable.

Au total, la surcharge cortisonique (si l'on excepte celle majeure - souvent mortelle - des premiers mois de la vie (cf. § 1) et celle qui accompagne les états de perte de sel non compensée (cf. § 3) ne nous semble pas constituer un risque évolutif réel. Fréquente au cours des deux premiers années, elle ne joue pas alors pour autant sur le pronostic ultérieur de la taille ; mais à la période pubertaire, elle est difficile à apprécier.

5 - La correction chirurgicale du PHF a été réalisée dans 29 cas.

En effet, sur 44 PHF, 9 sont décédés précocement, 2 ont été masculinisés, 2 n'ont pas d'indication opératoire (obs. 51 et 64, PHF type 1), 1 n'a pas été corrigé à 6 ans 1/2 du fait d'incidents évolutifs annexes (obs. 38, PHF type II) et enfin 1 n'a subi jusqu'ici qu'un débridage simple du SUG (obs. 61, PHF III, âge actuel 2 ans 8 mois).

L'âge de l'intervention sur le clitoris se situe habituellement - 20 fois - entre 2 et 4 ans. Cette règle a subi quelques exceptions, soit que l'on ait eu la main forcée (6 fois par l'infection urinaire, obs. 49, 57, 58, 59, 60 et 66 et 1 fois par les circonstances obs. 6 : dans ces cas, intervention avant 2 ans), soit que le diagnostic ou le transfert à Lyon ait été tardif (obs. 45 et 63 : intervention à 12 ans 1/2 et 10 ans).

Techniquement, l'intervention clitoridienne a consisté en un enfouissement dans 11 observations ; mais l'on préfère actuellement revenir à la clitoridectomie, déjà pratiquée au début, car 2 fois l'enfouissement clitoridien a dû être corrigé par une clitoridectomie secondaire (obs. 50 et 63). L'intervention périnéo-vaginale est parfois précédée d'un simple débridage précoce destiné à ouvrir le sinus uro-génital pour prévenir l'infection urinaire (obs. 34, 56 et 62) mais elle consiste habituellement d'emblée en un essai de vaginoplastie. Enfin, le temps clitoridien et le temps vaginal sont habituellement couplés ; mais parfois le temps clitoridien précède l'autre de quelques mois ou années (obs. 10, 13, 19, 31 et 66).

Si l'on distingue les différents types de malformations, notre série se décompose de la façon suivante :

a) 3 cas de PHF type II (obs. 40, 45 et 50)

Ils n'ont pas tous abouti au succès : 1 bon résultat d'emblée, 1 bon résultat après 2 interventions, et 1 échec après la première intervention. L'échec est constitué par la persistance d'un abouchement vaginal étroit.

b) 6 cas de PHF type III (obs. 7, 30, 39, 42, 47 et 70).

La vaginographie pré-opératoire a été tentée 3 fois dans ce groupe, et a toujours été positive, mais dans l'obs. 42, il a fallu 2 examens successifs (le premier était négatif).
Les 6 cas ont été opérés en 1 temps, entre 2 et 4 ans ; il y a 5 bons résultats, et 1 seule indication de réintervention pour vaginoplastie (obs. 30, 1ère intervention vers 3 ans).

c) 2 cas de PHF intermédiaire, type III - IV (obs. 57 et 60).

Dans ces 2 cas, la vaginographie a été positive et l'intervention (réalisée précocement à 10 et 4 mois) a abouti au succès.

d) 14 cas de PHF type IV, où la vaginographie a été tentée 10 fois :

- 5 fois la vaginographie était positive (obs. 10, 43, 46, 49, 67) : dans ce groupe il y a eu 3 succès opératoires de premiere intention, et 2 échecs relatifs avec indication de réintervention pour étroitesse vaginale (obs. 46 et 49).

- 5 fois la vaginographie était négative (obs. 13, 32, 36, 58 et 63) :

dans ce groupe, 2 fois la première intervention périnéale n'a pu découvrir l'abouchement vaginal (obs. 13 à 8 ans, avec ouverture ultérieure du vagin à 10

ans ; obs. 58 à 7 mois, non reprise encore).
Et 3 fois le pertuis vaginal reste étroit après la première intervention (obs. 63) ou après la seconde (obs. 13 et 52) ; 1 fois le résultat n'est pas précisé (obs. 36).

- 4 fois, la vaginographie n'a pas été pratiquée (obs. 19, 31, 56 et 59), ou ne figure pas dans le dossier médical. Dans ce groupe : 1 fois l'abouchement vaginal n'a pu être découvert (obs. 56, vers 3 ans) ; 2 fois on note le succès, d'emblée (obs. 19 vers 7 ans) ou après le 2e temps (obs. 31) ; et 1 fois, il persiste un pertuis vaginal étroit (obs. 59, 1ère intervention à 6 mois, non reprise encore.

e) Enfin 4 cas de type V (obs. 25, 34, 62 et 66) :

- 3 d'entre eux avaient eu une gynécographie : 2 fois celle-ci était positive (dont l'une à la 2e tentative) ; pour ces 2 cas, l'abouchement vaginal a été découvert d'emblée, mais reste étroit (obs. 25, vers 4 ans, et 66 vers 6 mois). Dans l'obs. 34, la vaginographie était négative et la première intervention n'a pu découvrir le vagin, vers 2 ans ; la reprise opératoire à 7 ans laisse un orifice étroit.

- 1 fois la gynécographie manque (obs. 62) et l'intervention n'a pas découvert la cavité vaginale, vers 2 ans.

L'étude des suites opératoires fait encore ressortir les notions suivantes :

- Divers incidents (ou échecs) paraissent directement en relation avec un état de défreination associé : ainsi en est-il des hémorragies clitoridiennes per-opératoires (obs. 49, 50, 67 et 70), ainsi que des reprises de l'hypertrophie clitoridienne après enfouissement (obs. 50 et 63) voire même après clitoridectomie partielle (obs. 32). Dans tous ces cas, il existe une mauvaise freination concomittante et celle-ci nous semble à mettre encore au passif de la perte de sel non compensée.

- Les relations entre l'infection urinaire et les interventions plastiques apparaissent très variables : parfois, l'infection a été constatée avant l'intervention et ne récidivera pas après (obs. 31, 47 et 59) ou sera moins fréquente (obs. 49 et 60) ; d'autres fois l'intervention ne semble pas modifier la tendance à l'infection (obs. 43, 47, 58 et 62) ; enfin, il est des cas où l'infection urinaire, non constatée jusque là apparait dans la période post-opératoire (obs. 32, 34 et 66).

Plusieurs observations (38, 40, 43 et 70) font état d'une énurésie ou d'une dysurie post-opératoire ; mais l'infection ne leur est pas constamment associée (obs. 40 et 70, sans infection).

- Enfin, des troubles psychologiques - liés aux interventions gynécologiques et/ou à la pratique de dilatations vaginales itératives - sont signalés parfois (obs. 13, 19, et 34). Dans ces 3 cas, les "interventions" locales étaient tardives vers 8 à 10 ans.

En somme, on est amené à reconnaitre que les résultats de la périnéoplastie sont moins bons dans les PHF les plus masculinisés et, surtout si la vaginographie est négative (ce qui rejoint les conclusions de JONES et Coll. 1970) que l'intervention vaginale peut être relativement précoce, et doit l'être si l'on s'attache à prévenir les difficultés psychologiques qui lui sont liées (en tout état de cause la réintervention ultérieure est préférable aux dilatations mécaniques) ; que la clitoridectomie est plus sûre que l'enfouissement ; que l'influence de l'intervention sur l'infection urinaire est variable et qu'enfin les états de défreination per-opératoires ou secondaires supportent la responsabilité d'un certain nombre d'incidents ou échecs du temps clitoridien.

5 bis - La castration et la masculinisation ont été réalisées 2 fois (obs. 12 et 23). Le 3e cas de notre série concerne un déficit en 11-hydroxylase (obs. 5).

Sans revenir sur les problèmes de l'indication, déjà soulevés, nous nous contenterons de noter que l'âge du diagnostic était respectivement de 2 ans et de 9 ans (1 an 9 mois dans l'obs. 5) ; le PHF réalisait des types V et "IV fort" (type IV dans l'obs. 5) ; l'étude psychologique de l'enfant et de sa famille était favorable à la masculinisation.

Dans aucun des cas, il n'y a eu de difficultés psychologiques pour l'identification au sexe masculin ; le développement de la libido a été constaté normal. La castration a toujours été réalisée d'emblée ; la véritable difficulté relève de la cure de l'hypospadias : 5 interventions ont été nécessaires dans l'obs. 23 (et 2 dans l'obs. 5) ; la prothèse intra-scrotale a été réalisée à 14 ans dans l'obs. 12 et le résultat est bon avec 1 an de recul.

Au total, la masculinisation ne parait pas soulever de problèmes psychologiques évidents ; les difficultés essentielles viennent de la cure de "l'hypospadias" lorsqu'il existe. Néanmoins, son indication est moins large aujourd'hui qu'elle ne l'était au début de cette expérience.

6 - Les épisodes infectieux ont été relevés dans 29 observations et sur 2 critères, a) infection urinaire à cause de ses rapports particuliers avec l'HSC, b) infections graves ou récidivantes (en excluant ici les "grippes" ou "rougeoles", alléguées lors des décès à domicile).

a) l'infection urinaire a été observée dans 18 cas,

- 8 fois il s'est agi d'un épisode isolé sans récidive (obs. 31, 37, 44, 47, 55, 59, 66 et 72).

- 10 fois d'une infection récidivante (obs. 26 †, 32, 43, 49, 57, 58 †, 60, 61, 62 et 67).
FACHLER (1970) et M. DAVID et Coll. (1970) ont montré, sur une série peu différente, la prédisposition des PHF de type III et IV et la prédominance de ce fait du sexe féminin, la fiabilité des examens habituels de dépistage et la nécessité de les pratiquer régulièrement.
Rappelons ici les cas où elle a été à l'origine d'une évolution grave : 2 fois surcharge cortisonique et décès (obs. 26 et 58), une fois speticémie néo-natale (obs. 57), 1 fois crise de décompensation aigüe (obs. 60), 1 fois épisode de rétention néo-natale (obs. 61).
L'UIV pratiquée dans toutes les formes récidivantes et dans certaines des formes isolées a révélé 1 fois un petit rein (obs. 62) et 1 fois une dilatation calicielle localisée (obs. 72) sans reflux à la cystographie ; enfin il existait 1 fois un reflux passif (obs. 54).

b) les autres incidents d'ordre infectieux peuvent se classer de la façon suivante :

- 3 septicémies néo-natales (obs. 8 †, 48 † et 57) ayant abouti à 2 décès, soit d'emblée soit après une surcharge cortisonique massive.

- 3 broncho-pneumopathies graves du nourrisson (obs. 52, 57 et 68 †). Les deux premières semblent d'étiologique primitive (staphylococcie intra-hospitalière et fausse-route), la 3e manifestement secondaire à une surcharge cortisonique massive (pneumocystose).

- 4 pyodermites ou furonculoses (obs. 26 †, 29, 51 et 56).

- 4 infections ORL multirécidivantes (obs. 12, 19, 26 † et 36) ayant conduit à des interventions locales avec plus ou moins de succès.

Il semble que l'on peut reconnaitre une sensibilité particulière à l'infection au cours des premiers mois de la vie. Chez le plus grand enfant, par contre, il ne nous est pas paru que l'on puisse isoler des observations évocatrices de cette même tendance infectieuse (sauf infections ORL répétées, qui ne nous paraissent ni spécifiques ni particulièrement fréquentes ici).

En somme, la tendance infectieuse est un risque des 2 premières années de la vie ; elle met en jeu le pronostic vital, autant directement qu'en favorisant la surcharge cortisonique massive et durable. L'infection urinaire y occupe une place prépondérante.

7 - Les troubles neuro-psychiâtriques adoptent un éventail symptomatique très large, où il est difficile de reconnaitre la limite du pathologique. Nous nous sommes attachés à retenir d'une part les cas de retard intellectuel, d'autre part les manifestations éventuellement en rapport avec l'intersexualité.

a) Le retard intellectuel est fréquent, encore que d'intensité très variable. Il faut certainement faire intervenir ici la notion de la maladie chronique que représente l'HSC, avec ses servitudes obligatoires de surveillance médicale régulière et d'hospitalisations répétées.

- Le retard est sévère dans 8 observations (10, 25, 29, 36, 39, 44, 54, 63).

Certaines d'entre elles se soldent par une scolarisation en institut médico-pédagogique (10, 29 et 44) ou un placement en internat psychiâtrique (25). Des équivalents convulsifs y sont parfois associés (10, 54) ou des troubles caractériels (10, 25 et 39).

Diverses circonstances favorisantes peuvent être retenues : prématurité ou dysmaturité (25, 39), difficultés familiales d'ordre psychiâtrique ou social (25, 36, 39 et 63), errances thérapeutiques notables des premiers mois (29, 36, 44 et 54), épisodes prolongés de déficit sodé non compensé (10, 25, 29, 44 et peut être 63). Il est finalement probable que les difficultés thérapeutiques du contrôle évolutif de la maladie supportent la responsabilité la plus lourde dans ces phénomènes : il est fréquent d'observer des variations parallèles du contrôle de la maladie et de l'équilibre psycho-intellectuel (obs. 10, 25, 29 et 44).

- Le retard est souvent modéré : 10 fois (obs. 12, 13, 16, 19, 34, 37, 38, 47, 52 et 53).

Les difficultés scolaires (ou, plus précocement, celles de l'apprentissage graphique) en sont le témoin retenu, mais il existe aussi presque constamment dans ces cas des troubles psychiques associés : troubles caractériels (13, 53), troubles de la série anxieuse : émotivité, onychophagie, manque de confiance en soi (12, 16, 32, 37), troubles dyslexiques ou dysorthographiques (19, 34). Plusieurs de ces observations mentionnent la nécessité d'un soutien psychothérapique (13, 19, 34) et/ou chimio-thérapique (16, 37, 53).

De la même façon, on retrouve parfois la notion de circonstances favorisantes exogènes : association pathologique (38), tendance familiale inexpliquée (37 et 47) ou difficultés dues au milieu familial (16, 37, 53) ; mais aussi souvent on est amené à relever les difficultés thérapeutiques, initiales (52) ou secondaires (13, 16, 19, 37 et 53).

- Parfois, le retard a été transitoire : 3 cas (31, 51, 55) limité à la petite enfance, et a régressé.

Dans les 2 premiers cas, la maladie était passée par une phase d'évolution mal contrôlée. L'obs. 55 met en évidence un épisode "encéphalopathique" des premiers mois, qui n'a pas reçu d'explication.

- Enfin, 2 fois il est constaté chez des enfants en bas âge (obs. 57 à 3 ans 1/2, obs. 60 à 2 ans 1/2), l'un ayant souffert d'une surcharge cortisonique, l'autre étant une ancienne grande prématurée.

b) Les troubles psychiques et l'intersexe : si nous étudions les troubles psychiques en fonction de la forme symptomatique et de l'orientation de l'intersexe, nous constatons que :

- Parmi les PHF masculinisés (obs. 12 et 23) (+ obs. 5) il n'y a pas de troubles majeurs. Seul le premier, suivi de 2 à 15 ans, se montre émotif et peu confiant.

- Parmi les PHF de diagnostic tardif, maintenus dans le sexe féminin : les plus jeunes n'ont pas de troubles (64 et 70) ; l'enfant de l'obs. 39 avait un retard intellectuel, et elle est morte vers 8 ans ; et les renseignements manquent sur l'obs. 45 (changement de sexe à 8 ans et correction chirurgicale à 12 ans) ; par contre, dans l'obs. 7 diagnostiquée et traitée entre 3 et 4 ans, on a noté des troubles caractériels à l'entrée à l'école et une aménorrhée secondaire à 18 ans.

3 obs. de déficit en 11-hydroxylase peuvent en être rapprochées : il existe une agressivité dans les obs. 17 et 18 diagnostiquées après 15 ans et une "bizarreté" du comportement dans l'obs. 20 diagnostiquée vers 12 ans, mais celle-ci disparait ensuite.

- Parmi les pseudo-puebertés précoces masculines, il n'existe pas de troubles dans les obs. 6, 14, 27 et 69 ; l'obs. 53 fait état d'un certain retard mental avec troubles caractériels. Dans l'obs. 65, ainsi que dans l'obs. 22 (déficit en 3 β -ol probable), les 2 sujets, vus à 10 ans, sont anxieux, émotifs et timides.

- Parmi les PHF diagnostiqués tôt et ayant atteint l'âge de 6 ans (10, 13, 19, 25, 30, 31, 32, 34, 36, 38, 40, 42, et 63), plusieurs présentent des troubles caractériels (10, 13, 19, 25, 34, 36 et 38) mais ceux-ci sont toujours dans un contexte de retard mental plus ou moins net, ou de comitialité (obs. 32). On a signalé des réactions anxieuses aux interventions ou aux dilatations vaginales tardives (obs. 13, 19 et 34). Le milieu familial y est parfois favorable (obs. 13, 19, 36 et 63).

En somme, parmi les troubles psychiques observés, la prédominance revient nettement aux retards du développement intellectuel, parfois sévères. Les troubles caractériels ou anxieux leur sont presque toujours associés. L'ensemble paraît beaucoup plus sous la dépendance des difficultés rencontrées dans l'équilibration du traitement médical que directement en rapport avec le PHF. Cependant les réactions anxieuses sont favorisées par le diagnostic tardif (et davantage si l'on maintient le sujet dans le sexe féminin) ou par les gestes thérapeutiques tardifs sur les OGE (réinterventions, dilatations) arguments pour une correction chirurgicale précoce. Nous n'avons jamais observé d'inversion ni de délinquance.

8 - Les difficultés d'ordre familial ont déjà été abordées dans le précédent chapitre.

- qu'il s'agisse de séparation ou de démission parentale, le fait est lié constamment à l'existence de troubles psycho-intellectuels chez l'enfant.

Nous retrouvons cette notion déjà soulignée par LEWIS et Coll. (1970), mais sans lui accorder la même importance : elle est peu souvent en cause, et d'autres éléments interviennent habituellément en association avec elle pour troubler le développement psycho-intellectuel de l'enfant.

- la non-francophonie des parents est un autre élément qui a retenu notre attention. Elle est observée plusieurs fois ici et nous y reviendrons. En réalité, elle ne représente pas un facteur aussi défavorable qu'il y parait ; essentiellement, elle impose un séjour en collectivité pendant toute la petite enfance. La réintégration familiale est généralement simple.

9 - Pathologie associée : Nous avons groupé ici un ensemble de faits disparates mais qui ont retenu notre attention, soit par leur répétition soit par leur caractère insolite.

a) Certains incidents évolutifs nous ont paru notables :

- Infections : poliomyélite (obs. 15 et peut-être 53), hépatite (obs. 31), primo-infection tuberculeuse (obs. 6 et 10). Aucune n'a entrainé de complications.
- Fractures : (obs. 7, 9, 10 et 24) toujours bien consolidées. RAITI rapporte 2 cas de non-consolidation par surcharge cortisonique.
- Paralysies séquellaires d'un membre inférieur : (obs. 42 et 43) toutes 2 iatrogènes. Traitées par ténotomie, et par arthodèse.
- Comitialité ou équivalents : (obs. 10, 32, 54, 57 et 69) semblant secondaires aux incidents évolutifs de l'HSC.

b) Divers états malformatifs ont été trouvés en association avec l'HSC :

- Polymalformations :

obs. 25 : morphotype évoquant le Turner (caryotype XX) et angiome néo-natal.
obs. 26 : canal artériel probable + fissure palatine.
obs. 48 : pieds et mains bots, gros reins avec tubes dilatés, cerveau agyrique.
obs. 60 : scoliose évolutive, ostéoporose ± retard de l'âge osseux, parésie d'un membre inférieur.

- Malformations des voies urinaires : leur association est signalée dans la littérature.

obs. 35 : dysplasie multikystique du rein G.
obs. 42 : urèthre double.
obs. 62 : petit rein droit.
obs. 72 : dilatation calicielle isolée.

- Malformations ou états dystrophiques divers :

obs. 19, 32 et 37 : pectus excavatum.
obs. 38 : glaucome congénital (1 cas rapporté déjà par RAITI).

La fréquence de ces états malformatifs nous parait notable.

T - La taille définitive : peu d'enfants l'ont atteinte dans notre série. Nous ferons figurer ici ceux dont la taille définitive peut être prévue avec une faible approximation, à savoir ceux qui traversent la puberté (méthode de ROYER, 1967).

a) Chez les garçons (taille adulte normale ± 2 DS = 172,5 cm ± 11,5).

- Parmi ceux traités tôt, nous avons les valeurs suivantes :

Environ 160 cm	dans l'obs.	11
A peine 160		9
" " "		16
A peine 155		29

- Parmi ceux traités tard

Juste 172,5 cm	dans l'obs.	6	(traité à 8 ans 1/2)
Environ 170		27	(" " 4 ans 1/2)
" 160		65	(traité à 9 ans 1/2)
" "		22	(vu à 10 ans, forme en 3 β -ol)
A peine 150		69	(traité à 3 ans 9 m).

- Parmi ceux traités tard et génétiquement XX :

Juste 156 cm	dans l'obs.	12	(traité à 2 ans)
" 151		23	(" 9 ans)
" 147		5	(" 2 ans, 11-OH).

b) Chez les filles (taille adulte ± 2 DS = 160 cm ± 12).

- Parmi celles traitées tôt :

A peine 155 cm	dans l'obs.	13	
Juste 148		10	
Environ 145		19	
" "		63	
A peine 135		25	(phénotype turnérien ?)

- Parmi celles traitées tard :

Juste 145 cm	dans l'obs.	45	(traitée à 8 ans)
" 142		7	(" 3 ans)
" 157,5		18	(" 16 ans 1.2 - 11-OH)
" 147,5		17	(" 17 ans 1/2 - 11-OH)
" 138		20	(" 12 ans - 11-OH).

Ces séries sont peu importantes et ne se prêtent donc pas à l'analyse statistique. A priori, en tous cas, elles ne montrent pas de différence - ni chez les garçons ni chez les filles - entre les groupes traités tôt et ceux traités tard.

Cette constatation va à l'encontre des données de la littérature. Elle ne nous surprend pas néanmoins. Nous pensons que 3 facteurs interviennent comme déterminants pour le pronostic de la taille définitive :

- le facteur génétique : il est admis et apparait nettement ici dans les obs. 6 et 29. Il serait préférable de prendre pour référence la taille des parents plutôt que la taille "normale-standard" pour l'appréciation du résultat obtenu. Chaque fois qu'elle était connue, nous l'avons fait figurer pour cette raison dans le schéma de croissance et de maturation de l'enfant (en l'évaluant séparément dans le sexe propre à chacun des 2 parents).

- l'évolution au cours de l'enfance : c'est alors, théoriquement, que devraient se différencier les formes traitées tôt et celles traitées tard. En réalité, l'expérience montre qu'il n'en est pas toujours ainsi : cf. obs. 33, 49 et 27. Dans les 2 premières, le traitement a été précoce, mais la maturation osseuse a rapidement progressé au cours de l'évolution (il y a eu chaque fois une phase de mauvaise compensation de la perte de sel) ; dans la 3e, la freination a été tardive mais efficace.

- la traversée de la période pubertaire enfin : cf. obs. 11 et 16. Au cours de cette période, il est encore possible que les éléments se modifient, l'insuffisance de freination semblant aboutir à une maturation rapide et courte, sans poussée de croissance suffisante, l'excès de corticoïdes pouvant allonger la période de croissance mais aussi l'empêcher de se produire normalement.

Quant au rôle de la surcharge en Cortisone, nous l'avons abordé précédemment (cf. § 4 : celle-ci est très souvent rencontrée au cours des 2 premières années de la vie, mais sans paraitre retentir sur la croissance ultérieure ; si elle est observée plus tard c'est dans le contexte d'une défreination par perte de sel non compensée et l'on ne saurait alors la tenir pour seule responsable du mauvais pronostic de taille que comporte cette association.

Au total il ne nous semble pas possible, sous l'angle de la taille définitive de nous ranger à ce qui a été dit. Pour nous, le résultat n'apparait pas sensiblement différent entre le groupe des enfants traités tôt et celui des enfants traités tard. Différents facteurs nous semblent intervenir dans le déterminisme de la taille définitive, parmi lesquels la surcharge cortisonique ne parait pas avoir un rôle prépondérant.

P - la Puberté. Elle est peu souvent accomplie dans notre série. Si nous considérons que les premières éjaculations (P.E.) chez le garçon et les premières règles (P.R.) chez les filles sont synonymes de la puberté accomplie; nous obtenons les résultats suivants :

a) Chez les garçons (puberté normale ± 2 DS = 11 ans 1/2 à 12 ans ± 2 ans).

- Parmi ceux traités tôt :

14 ans dans l'obs. 9
non rapportée 11 (13 ans 1/2 d'âge actuel)
" " 16 (12 ans 2 m d'âge actuel).

- Parmi ceux traités tard :

13 ans 1/2 dans l'obs. 27 (traité à 4 ans 6 m)
10 ans 1/2 à 11 ans 6 (traité à 8 ans 6 m)
non précisée 14 (traité à 5 ans 8 m, 11-OH).

Les autres sont impubères et ont moins de 11 ans ou sont des PHF masculinisés.

b) chez les filles (puberté normale ± 2 DS = 10 ans 1/2 à 11 ans ± 2 ans).

- Parmi celles traitées tôt :

13 ans 4 mois dans l'obs. 10
11 ans 6 mois 13.

Toutes les autres sont impubères ; elles ont moins de 10 ans 1/2, sauf l'obs. 19 (11 ans 1/2) et l'obs. 25 (10 ans 10 m).

- Parmi celles traitées tard :

13 ans 4 mois dans l'obs. 7 (traitée à 3 ans)
11 ans 6 mois 45 (traitée à 8 ans).

Dès les premiers mois du traitement dans les obs. 17, 18 et 20 (déficit en 11-OH, traitées après 12 ans). Aucune autre n'a atteint 10 ans et n'est pubère.

Au total, nous n'avons observé aucune puberté précoce ; il est habituel pourtant d'observer la précocité de la maturation osseuse chez les enfants traités tard : l'âge osseux de 11 ans 1/2 chez les garçons et celui de 10 ans 1/2 chez les filles ont toujours été atteints dans ces groupes entre 7 ans 1/2 et 9 ans ; il semble donc que le renforcement de la freination exercée alors aboutisse à juguler les phénomènes de maturation. Nous n'avons pas non plus observé de retard pubertaire vrai.

L'élévation des FSH avant tout traitement a été signalée (ROYER, 1965). Ici sur 7 observations où la maturation pubertaire est atteinte et où le taux de FSH est précisé (obs. 6, 14, 22, 23, 53, 64 et 65), il est trouvé 2 fois inférieur à 3 U.S., 2 fois inférieur à 5 U.S., 1 fois inférieur à 6 U.S., 1 fois compris entre 4 et 6 U.S. (obs. 23) et 1 fois compris entre 5 et 40 U.S. (obs. 6).

L'évolution des PHF masculinisés est conditionnée par la castration précoce toujours réalisée (obs. 12, 23 et obs. 5 déficit en 11-OH). La poussée pubertaire surrénalienne s'est toujours manifestée, avec l'élévation des 17 CS - et celle des KGS (ou l'élévation tensionnelle dans l'obs. 5) - et la poussée de croissance et de maturation. Le contrôle de l'androgénisation a été alors réalisé de diverses façons : réduction du traitement, voire arrêt momentané du traitement, enfin association d'une freination forte - par la Dexaméthasone - et d'une androgénisation exogène par un ester de testostérone I.M. à effet retard ; c'est cette dernière méthode qui semble avoir apporté les meilleurs résultats.

L'arrêt du traitement après la puberté n'a jamais été réalisé.

II - A PROPOS DES AUTRES FORMES BIOCHIMIQUES

1 - Nous rapportons 5 cas par déficit en 11-hydroxylase, 4 d'entre eux ayant fait l'objet d'une précédente thèse (Mme DELAYE, 1962) , obs. 5, 14, 17, 18 et 20.

- Tous ont été diagnostiqués après 1 an 1/2, sur l'association de signes pubertaires et d'HTA ; 3 appartiennent à la même famile. Il s'agit d'1 garçon et de 4 filles (1 PHF type IV, 2 PHF type II et 1 PHF Type 1).

- Nous rapportons les résultats de l'exploration biologique dynamique pour 2 d'entre eux : elle met en évidence le blocage entre la Doc et l'Aldostérone et ses réactions aux différentes situations de régime et de traitement.

- l'HTA reste sévère malgré la compensation cortisonique dans 2 cas avec 1 fois des signes occulaires. Par contre, 1 fois le traitement a été suspendu spontanément après 20 ans et il n'y a pas d'HTA à 25 ans. Dans 2 cas, l'hypokaliémie nécessite un apport de potassium permanent.

- La forme avec PHF de type IV a été masculinisée ; les 2 cas de PHF type II ont été corrigés tardivement, sur leur volonté - après électrolyse de l'hirsutisme facial - et il existe dans ces 2 cas une tendance psychologique à l'agressivité. Pour les 3 cas gardés dans le sexe féminin les menstruations ont suivi de peu l'institution du traitement ; le diagnostic avait été porté après 12 ans ; l'une de ces malades, après interruption du traitement, présente une poly-spanioménorrhée, elle est mariée et n'a pas d'enfant.

- La taille définitive est variable : 158 cm pour le sujet de sexe masculin et 147 pour le sujet masculinisé, tous 2 traités depuis l'âge de 2 ans environ ; 147,5 cm et 157,5 cm et 138 pour les 3 sujets de sexe féminin qui avaient acquis cette taille avant le début du traitement.

2 - Enfin, 2 cas paraissent relever d'1 déficit en 3 β -ol-déshydrogénase (obs. 22 et 23).

- Le diagnostic s'appuie sur l'incidence familiale, sur l'existence d'un syndrome de Debré-Fibiger avec hyperplasie anatomique des surrénales chez l'une, et sur l'existence d'une pseudo-puberté précoce avec anomalie des 17 CS urinaires chez l'autre.

- Cliniquement, la forme réalisée est virilisante : PHF type V dans un cas et pseudo-puberté précoce isosexuelle dans l'autre. Ceci n'évoque pas à priori le déficit en 3β-ol déshydrogénase, habituellement accompagné d'une hypoandrogénie.

- Biologiquement, par contre, la chromatographie des 17 CS montre la presque exclusivité du pic de la DHA (Pr. BERTRAND); commé il est observé dans cette forme. Ceci parait exclure toute autre hypothèse diagnostique.

- L'association de ces 2 formes symptomatiques dans la même fratrie nous parait avoir une grande importance didactique.

- Le recul évolutif du 2e cas est malheureusement limité.

III - A PROPOS DES FORMES FAMILIALES

Diverses notions peuvent être dégagées enfin :

1) L'incidence familiale est mise en évidence :

- Par la récurrence observée à plusieurs reprises dans cette série d'observations : 11 fois avec 2 germains et 1 fois avec 3 germains. Au total nos 72 observations n'intéressent que 59 fratries.

- Par les antécédents collatéraux souvent évocateurs : excluons les cas où ils sont imprécis (15, 17 et 18, 24, 39, 59) et ceux où il n'existe que le proposant (6, 28, 44, 48, 52, 66) ; il reste 48 fratries dont 30 apportent des arguments pour la récurrence, certaine ou probable.

Après l'exclusion des proposants, ces 48 fratries comptent 131 enfants. Parmi eux, 25 sont certainement atteints d'HSC : cas observés en milieu hospitalier, ou intersexes ; 17 étant génétiquement de sexe féminin. En outre, 19 sont peut être atteints : il s'agit de garçons décédés en bas âge, ainsi qu'un garçon hypertendu dans une fratrie de déficits en 11-hydroxylase.

(Notons pourtant que la somme des cas certains et des cas probables parait forte : 44 cas, soit 33,6 % du total ; par contre, le double du nombre des filles atteintes est assez proche du risque théorique : 34 cas, soit 25,9 % du total. La notion de mort en bas âge est donc de valeur relative).

2 - La notion de consanguinité est précisée pour 31 familles.

- Elle est positive 4 fois (30 et 59, 43, 56 et 62, 60) c'est à dire dans 12,9 % des cas. Elle est possible 3 fois, les parents étant originaires d'un même petit village (25, 29, 48). Parfois, sans qu'il y ait de consanguinité, il y a eu une double alliance entre 2 familles, chacune aboutissant à des homozygotes (14 — 17 et 18).

- Enfin dans 4 des cas où la consanguinité n'est pas précisée, elle est vraisemblable du fait des coutumes ethniques (36, 49, 55, 57).

3 - L'origine géographique parait très dispersée. Le patronyme est français 34 fois, italien 11 fois, nord-africain 5 fois, portugais 2 fois, espagnol 1 fois, difficile à préciser 6 fois. Dans le groupe patronymique français seules 2 familles, non apparentées (8, 38) et (30, 59) sont originaires d'une même vallée de la région lyonnaise ; ceci n'est pas suffisant pour identifier une dérive génique.

4 - Notons encore la tendance aux avortements spontanés observés dans 2 fratries (16 et 61) et la gémellité constatée pour 2 observations, chaque fois hétérocaryote (21 et 39), sans y apporter d'interprétation.

Dans l'hypothèse d'une prévention intrafamiliale future, certains de ces points particuliers nous paraissent avoir leur importance ; il est justifié dans tous les cas d'orienter l'interrogatoire à ce point de vue et de préciser le patronyme maternel.

CONCLUSIONS

Notre analyse rétrospective a porté sur les 72 observations d'hyperplasie surrénale congénitale colligées dans les services de Pédiâtrie des Hospices Civils de Lyon au cours des 20 dernières années, c'est-à-dire depuis les débuts de l'ère thérapeutique de cette affection, et nous l'avons conduite à la lumière des notions fondamentales concernant cette maladie et des précédentes publications analogues de la littérature.

Nous avons pu identifier 65 cas par déficit en 21-hydroxylase -60 certains et 5 probables- 5 cas par déficit en 11-hydroxylase, et 2 cas par déficit probable en 3β-ol-déshydrogénase, rappelant pour chacun d'eux les éléments, cliniques et biologiques, qui ont conduit au diagnostic.

L'étude évolutive a été menée de façon séquentielle, en fonctions des variations du traitement ; nous l'avons fondée sur l'analyse comparée des critères de surveillance classiques : cliniques, biologiques et auxologiques ; nous l'avons concrétisée, pour la plupart des observations, par un schéma de l'évolution comparée de la croissance et de la maturation, élément fondamental de notre argumentation.

Par l'analyse des formes en 21-hydroxylase, faite systématiquement selon une douzaine de rubriques, nous avons rapporté des résultats qui confirment globalement ceux déjà rapportés par la littérature. Nous avons cependant mis en évidence les risques graves, parfois mortels, que fait encourir la surcharge cortisonique massive des premiers mois de la vie et souligné l'obligation impérative de l'éviter en espaçant rapidement les injections de Cortisone malgré la fréquence des épisodes infectieux de cette période. Nous avons montré la valeur pronostique péjorative de l'éloignement du domicile des parents, cet élément étant constamment retrouvé dans les décès par décompensation aiguë. Surtout, nous avons été conduits à admettre par l'évidence, le rôle prépondérant que joue la mauvaise compensation de la perte de sel dans les cas où l'évolution à long terme est la moins satisfaisante (particulièrement sous l'angle statural et mental) ; nous n'avons pas pu, cependant, séparer nos malades en 2 lots comme il est classique de le faire à cet égard, mais ceci rejoint notre conception exposée sur la constance de la perte de sel dans l'hyperplasie surrénale congénitale ; nous nous sommes attachés à dégager l'autonomie du syndrôme de "perte de sel non compensée", nous avons tenté d'en analyser les conséquences physio-pathologiques, d'en préciser les critères de diagnostic,

et nous avons dégagé les règles thérapeutiques qu'il impose et qui sont celles utilisées actuellement par l'équipe lyonnaise : dans les formes à déficit sévère, la compensation saline et minéralocorticoïde doit, à notre avis, être beaucoup plus longue qu'il ne l'était dit jusqu'ici et dans les formes où la perte de sel n'est pas évidente, il y a intérêt pour nous à apporter un supplément de sel au moins au cours de l'enfance ; le syndrôme de "perte de sel non compensée" nous paraît responsable -beaucoup plus que les errances de la corticothérapie- du mauvais pronostic de taille que comporte souvent l'affection, mais nous avons montré qu'il expose aussi à la surcharge cortisonique.

Notre série de déficits en 11-hydroxylase et en 3β-ol-déshydrogénase est trop courte pour se prêter à l'analyse méthodique, mais nous la rapportons.

Nous terminons sur une vue d'ensemble de nos cas familiaux, espérant que l'ère de la prévention s'ouvrira un jour prochain avec le dépistage intra-familial des hétérozygotes.

Le Président de la Thèse Professeur M. JEUNE

Le Directeur de l'U.E.R.LYON-NORD

Professeur André BERTOYE

VU et Permis d'imprimer

LYON, le 4 OCT. 1971

Le Premier Vice Président de l'Université
CLAUDE BERNARD
Président du Comité de Coordination Médicale

R. TOURAINE

LYON UNIVERSITE CLAUDE BERNARD COMITÉ DE COORDINATION MÉDICALE

BIBLIOGRAPHIE

A - GENERALITES ET ASPECTS SYMPTOMATIQUES

1 - ALBEAUX-FERNET M. - CHABOT J. - ROMANI J.D. et GELINET M. : Hyperplasie surrénale congénitale atypique et d'évolution atténuée (menstruations précédant la corticothérapie). Rapp. Soc. Méd. Hop. PARIS - 24 avril 1959.

2 - BERNHEIM M. - FRANCOIS R. - PERRIN A. - LAOEC Y. - et GENEVET L. : Syndrôme de Debré-Fibiger à sa phase terminale. Importance de l'hyperkaliémie, des troubles cardiaques et des lésions de myocardite parenchymateuse. Pédiâtrie 9, 361, 1954.

3 - BOVIER-LAPIERRE M. : Le déficit congénital en 17 α -hydroxylase. Revue critique. Pédiâtrie 26, 337, 1971. (Bibliographie).

4 - BRICAIRE H. et LUTON J.P. : Les inclusions de tissu surrénalien fonctionnel dans les gonades. Actual. Endrocr., Journées de la Pitié. 1966, p. 79. (avec bibliographie).

5 - BUTLER A.M. - ROSS R.A. and TALBOT N.B. : Probable adrenal insufficiency in an infant. J. Paediat. 15, 831, 1939. (Cité par EBERLEIN 1958).

6 - CHARRAT A. : L'hyperplasie surrénale congénitale. Thèse - Lyon, 1951-1952.

7 - DAVID M. : L'hyperplasie lipoïde congénitale des surrénales. Revue critique. Pédiâtrie, 25, 348, 1970. (Bibliographie).

8 - DEBRE R. et SEMELAIGNE G. : Hyperplasie considérable des capsules surrénales chez un nourrisson mort à 10 mois sans avoir augmenté de poids depuis sa naissance. Bull. Soc. Péd. 23, 270, 1925.

9 - DELAYE M. : Hyperplasie surrénale congénitale par déficit probable en 11 β -hydroxylase. Thèse, Lyon 1962.

10 - FAGLIA G. - TRAVAGLINI P. - NERI V. - FARRARI C. - GATTINONI L. and ACERBI L. : Occurence of a virilizing syndrome with 21 hydroxylase deficiency after pregnancy. J. of Clin. Endocr. 29, 1325, 1969. (Bibliographie).

11 - GUINET P. - REVOL A. - PALIARD P. - APPEAU A. et HOLLARD A. : Les formes à révélation tardive de l'hyperplasie surrénale androgène chez la femme et leurs limites. Rev. Lyon. Méd. N° 2, 93, 1962.

12 - HARTEMANN E. et COTTON J.B. : Les hyperplasies surrénales congénitales. Cah. Méd. Lyon. 43, 17, 1967.

13 - JAYLE M.F. - WEINMANN S.H. - BAULIEU E.E. et VALLIN Y. : Virilisme post-pubertaire discret par déficience de l'hydroxylation en C 21. Acta. Endocr. (Kbh) 29, 513, 1958.

14 - JEUNE M. et CHARRAT A. : les syndromes cortico-surrénaux congénitaux (deux observations personnelles et revue générale). Pédiâtrie. 8, 307, 1953.

15 - JEUNE M. - CHARRAT A. et VERNEY R. : Hyperplasie surrénale à manifestations tardives chez un garçon de 8 ans. Pédiâtrie 11, 462, 1956.

16 - JEUNE M. - BERTRAND J. (avec la collaboration technique de Melle CAUTENET B.) : Pseudo-hermaphrodisme féminin avec virilisation totale (urèthre pénien) par hyperplasie surrénalienne. A propos d'un cas. Sem. Hop. Ann. Pédiat. 35, 2131/P 345. 1959. (Avec bibliographie).

17 - JEUNE M. - BERTRAND J. - CHARRAT A. - Mlle LORAS B. et Mme DELAYE M. : l'Hyperplasie surrénale congénitale à forme hypertensive. A propos de 4 observations. Pédiâtrie 18, 771, 1963. (Avec bibliographie).

18 - MIGEON C.J. et BEAULIEU E.E. : Hyperplasie congénitale des surrénales. Etude biologique. In : les troubles congénitaux de l'hormogénèse. Rapport de la VIIIe réunion des endocrinologues de langue française. p. 154. Doin et Masson Edit. Paris, 1965.

19 - MORAGAS A. and BALLABRIGA A. : Congenital lipoïd hyperplasia of the foetal adrenal gland. (a new entity ?). Helv. Paediatr. Acta 24, 226, 1969.

20 - MOREAU L. : Hyperplasies congénitales des surrénales. Encycl. Med. Chirurg. Paris. 10015 B 20, 1970.

21 - NEW M.I. : Congenital adrenal hyperplasia. Ped. Clin. N. Amer. 15, 395, 1968.

22 - PHILBERT M. : Virilisme et Hirsutisme. Etude bioclinique. In : hormonologie surrénale. Monographie annuelle de la Société française de biologie clinique. 1 Vol. L'Expansion Edit. Paris p. 155, 1965.

23 - PRADER A. und GURTNER H.P. : Das Syndrom des Pseudo-hermaphroditismus masculinus bei kongenitaler Nebennierenrinden Hyperplasie ohne Androgen-überproduktion. (adrenaler pseudo hermaproditismus masculinus). Helv. Paediat. Acta. 10, 397, 1955.

24 - PRADER A. : Perfect male external genital development and salt loss syndrome in girls with congenital adrenogenital syndrome. Helv. Paediat. Acta 13, 5, 1958.

25 - RODRIGUEZ-MINON J.L. et ARRITA F. : l'hyperfonction cortico-surrénalienne androgénique. Etude portant sur 48 malades. (En espagnol). Rev. Clin. esp. 86, 390, 1962. (cité par PHILBERT).

26 - ROYER P. et RAPPAPORT R. : les hyperplasies congénitales virilisantes des surrénales. In : les hyperandrogénies. Rapport XX XVe Congrès Franç. Méd., Masson Edit. Paris, p. 17. 1965

27 - SERINGE Ph. - BAL Ch. - PLAINFOSSE B. et DESPRE P. : Hyperplasies congénitales des surrénales avec perte de sel. Sem. Hop./ Ann. Ped. 42, 673/P 193. 1966.

28 - SERINGE Ph. et ALLANEAU Cl. : Les aspects multiples des déficits enzymatiques congénitaux de la surrénale. Etude clinique, biologique et expérimentale. Ann. Med. Int. 120, 507, 1969.

29a - WILKINS L. and RICHTER C.P. : Great craving for salt by child with adrenal cortical deficiency. J.A.M.A. 1114, 866, 1940.

29b - WILKINS L - FLEISHMANN W. and HOWARD J.E. : Macrogenitosomia precox associated with hyperplasia of the androgenic tissue of the adrenal and death from cortical insufficiency. Endocrinology 26, 385, 1940. (cité par EBERLEIN 1958).

30 - WILKINS L. : Adrenal disorders. II : congenital virilizing adrenal hyperplasia. Arch. Dis. Child. 37, 231, 1962.

31 - WILKINS L. : The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Thomas Edit. Springfield, Ill 3rd Edit. p. 401, 1965.

32 - WILLIAMS : Textbook of Endocrinology. 5th Edit. Saunders Publish., Philadelphia. London 1968.

33 - ZURBRÜGG R.P. : Congenital Adrenal Hyperplasia. In : Endocrine and Genetic Diseases of childhood, by Gardner L.I. 1 Vol. Saunders Edit. Philadelphia. p. 407, 1969.

B - ETUDES BIOCHIMIQUES (perte de sel exceptée)

34 - BARTTER F.C. - FORBES A.P. and LEAF A. : Congenital adrenal hyperplasia associated with the adrogenital syndrome ; an attempt to correct its disordered hormonal pattern. (Abst.) J. Clin. Investig. 29, 797, 1950.

35 - BARTTER F.C. - ALBRIGHT F. - FORBES A.P. - LEAF A. - DEMPSEY E. and CARROLL E. : Effects of adrenocorticotropic hormone and cortisone in adreno-genital syndrome associated with congenital adrenal hyperplasia : attempt to explain and correct its disordered hormonal pattern. J. Clin. Investigation, 30, 237, 1951.

36 - BERGSTRAND C.G. - BIRK G. and PLANTIN L.O. The corticosteroïd excretion pattern in infants and children with the adrenogenital syndrome. Acta Endocr. (Kbh) 30, 500, 1959.

37 - BERTRAND J. - LORAS B. - GILLY R. - ROUX A. SAEZ J.M. et FREDERICH A. : Détermination de la sécrétion cortico-surrénale en hydrocortisone par une technique de dilution isotopique. Arch. Franç. Pédiat, 20, 299, 1963.

38 - BERTRAND J. - LORAS B. - GILLY R. et CAUTENET B. : contribution à l'étude de la sécrétion et du métabolisme du cortisol chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 3 mois. Pathol. Biol. 11, 997, 1963.

39 - BERTRAND J. - LORAS B. et CAUTENET B. : Cortisol secretion rate determination in children by an isotope dilution method. Acta Endocrinol. (Kbh) 45, suppl. 89, 16, 1964.

40 - BERTRAND J. - SAEZ J. - LORAS B. et PERETTI E. (de) : Explorations biochimiques et fonctionnelles de la sécrétion et du métabolisme du cortisol. Cah. Med. Lyon 43, 1447, 1967.

41 - BINOUX M. - GIRARD F. - PHAM-HUU-TRUNG M.T CANLORBE P. - MOZZICONACCI P. - BOGYO A. et VALLEE M. (de la) : la régulation hypophyso-surrénale dans l'hyperplasie congénitale des surrénales (Etude de l'activité corticothrope du plasma chez 24 malades). Arch. Franç. Péd. 24, 369, 1967.

42 - BONGIOVANNI A.M. : Detection of pregnanediol and pregnanetriol in urine of patients with adrenal hyperplasia, suppression with cortisone (Preliminary report) Bull. Johns Hopkins. Hosp. 92, 244, 1953.

43 - BONGIOVANNI A.M. : Unusual steroïd pattern in congenital adrenal hyperplasia : deficience of 3 hydroxy-deshydrogenase. J. Clin. Endocr. 21, 860, 1961.

44 - BONGIOVANNI A.M. and EBERLEIN W.R. : Defects in steroïdal metabolism of subjects with adreno-genital syndrome. Metabolism, 10, 917, 1961.

45 - CAMACHO A.M. and MIGEON Cl. J. : Testosterone excretion and production rate in normal adults and in patients with congenital adrenal hyperplasia. J. Clin. Endocr. 26, 893, 1966.

46 - CAMACHO A.M. - KOWARSKI A. - MIGEON C.J. and BROUGH A.J. : Congenital adrenal hyperplasia due to a deficiency of one of the enzymes involved in the biosynthesis of pregnenolone. J. Clin. Endocr. 28, 153, 1968.

47 - EBERLEIN W.R. And BONGIOVANNI A.M. : Congenital adrenal hyperplasia with hypertension : unusual steroïd pattern in blood and urine. J. Clin. Endocr. 15, 1531, 1955.

48 - FORESTIER B. : Contribution à l'étude du bilan stéroïdien dans l'hirsutisme de la femme. Thèse LYON 1960.

49 - GUINET P. - BETHOUX P. NOEL G. PUTELAT ELAT R. et REVOL A. : Deux cas de pseudo-hermaphrodisme féminin par hyperplasie surrénale congénitale : Modification du fractionnement chromatographique des 17 cétostéroïdes sous l'action de la Δ - cortisone. Pédiâtrie 12, 923, 1957.

50 - GUINET P. - BETHOUX R. - NORMAND J. et FREDERICH A. : la freination hypophysaire par la Δ -cortisone dans les états d'hypercorticisme. Rev. Lyon. Méd. N° 6,1, 1957.

51 - JAILER J.W. - GOLD J.J. and WALLACE E.Z. : Evaluation of the "cortisone test" as a diagnostic and in differentiating adrenal hyperplasia from adrenal neoplasia. Amer. J. Med. A6, 340, 1954.

52 - JAILER J.W. - GOLD J.J. - VAN DE WIELE R. and LIBERMAN S. : 17 α hydroxyprogesterone and 21 desoxycorticosterone. Their metabolisme and possible role in congenital adrenal virilism. J. Clin. Investig. 34, 1639, 1955.

53 - LORAS B. - ROUX H. - CAUTENET B. - OLLAGNON C. and BERTRAND J. (Lyon) : paper chromatography of urinary 17 ketosteroïds in children of different ages. Acta. Endocr. (Kbh) 52, Supplt 100, Abst n° 20, 1965.

54 - LORAS B. - DAZORD A. - ROUX H. et BERTRAND J. : Etude des variations du taux de production du cortisol, de la corticostérone, de l'aldostérone et de la desoxycorticostérone dans 4 cas d'hyperplasie surrénale congénitale par déficit en 11 hydroxylase. Ann. Endocr. 30, 677, 1969 (abst.).

55 - LORAINE J.A. and BELL E.T. : Ketogenic steroïds. In : Hormone assays and their clinical application. 1 Vol. Livingstone Publish. Edinburg. London. 1966.

56 - MORNEX R. : L'hormone corticotrope ; le CRF ; les afférences régulatrices ; la régulation de la sécrétion d'ACTH. In : Physiologie hypophysaire et hypothalamo-hypohysaire. Encycl. Med. Chirurg. Paris 10017 C 10 - 1970.

57 - NICHOLS T. - NUGENT C.A. and TYLER F.H. : Diurnal variation in suppression of adrenal function by glucocorticoïdes. J. Clin. Endocr. 25, 343, 1965.

58 - PONCET J.: Les hyperplasies surrénales congénitales par déficit en 21 hydroxylase. Aspects biochimiques récents. Thèse, LYON 1969.

59 - SOULAIRAC A. - GIRARD F. - BEAULIEU E.E. et MAUVAIS-JARVIS P. : Hypothalamus et hypophyse ; cortrophine ; cortisol ; hormones mâles. In Biologie générale. Programme de l'Internat. C : glandes endocrines vitamines. 1 VOL. L'Expansion Edit. Paris p. 369 ; 385 ; 437 ; 455 - 1971

60 - WILKINS L. - KLEIN R. and LEWIS R.A. : The response to ACTH in various types of adrenal hyperplasia. Proceed. First. Clin. ACTH Conf. Philadelphia. The Blakiston Co. p. 184, 1950.

61 - WILKINS L. - LEWIS R.A. - KLEIN R. and ROSEMBERG E. (Baltimore) : The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia. Bull. Johns Hopkins Hosp. 86, 249, 1950.

62 - WILKINS L. - LEWIS R.A. - KLEIN R. und ROSEMBERG E. : Die Wirkung von Cortison auf die Ausscheidung der 17 Keto-steroïde und anderer steroïde bei Patienten mit kongenitaler Nebennieren-hyperplasie. Helv. Paediat. Acta 5, 418, 1950.

63 - THORN G.W. and FORSHAM P.H. : Metabolic changes in man following adrenal and pituitary hormone administration. In : Recent Progress in Hormone Research. New York, Academic Press Inc. Vol 4 - p 262, 1949.

C - ETUDES SUR LA PERTE DE SEL

64 - BARTTER F.C. - HENKIN R.I. and BRYAN G.T. : Aldosterone hypersecretion in "non salt-losing" congenital adrenal hyperplasia : J. Clin. Investig. 47, 1742, 1968.

65 - DEGENHART H.J. - VISSER HKA - WILMINK R. and CROUGHS W. : Aldosterone and cortisol secretion rates in infants and children with congenital adrenal hyperplasia suggesting different 21-hydroxylation defects in "salt losers" and "non salt-losers". Acta Endocr. 48, 587, 1965.

66 - EBERLEIN W.R. : The salt losing form of congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics 21, 661, 1958.

67 - KURTZMAN N.A. - WHITE M.G. and ROGERS P. W. (Houston) : ALdosterone and renal bicarbonate reabsorption. J. Lab. Clin. Med. 77, 931, 1971.

68 - LORAS B. - HAOUR F. and BERTRAND J. (Lyon) Exchangeable sodium and aldosterone secretion rate in children with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. Ped. Res. 4, 145, 1970 (avec bibliographie).

69 - OETLIKER O.H. and ZURBRÜGG R.P. (Berne) : Renal tubular acidosis in salt-losing syndrome of congenital adrenal hyperplasia. J. Clin. Endocr. 31, 447, 1970.

70 - SASSARD J. : La détermination biologique de l'activité rénine du plasma. Ses applications cliniques. Thèse doctorat, Lyon 1968.

71 - SASSARD J. - LORAS B. - PONCET J. - VINCENT M. et GHARIB C. (Lyon) : Etude de l'activité rénine et de la sécrétion d'aldostérone dans 7 cas d'hyperplasie surrénalienne par déficit en 21-hydroxylase. Ann. Endocr. 30, 822, 1969 (avec bibliographie).

72 - SIMOPOULOS A.P. - MARSHALL J.R. - LELEA C.S. and BARTTER F.C. : Studies on the deficiency of 21-hydroxylation in patients with congenital adrenal hyperplasia. J. Clin. Endocr. 32, 438, 1971 (avec bibliographie).

73 - THORN G.W. - FORSHAM P.H. - BENNETT L.L. - ROCHE M. - REISS R.S. - SLESSOR A. - FLINCK E.B. and SOMERVILLE W. Clinical and metabolic changes in Addison's disease following the administration of compound E acetate. Tr. A. Am. Physician. 62, 233, 1949.

D - ASPECTS GENETIQUES

74 - CATHRO D.M. - BERTRAND J. and COYLE M.G. : Antenatal diagnosis of adrenocortical hyperplasia. Letter to the Editor. Lancet N° 1, 732, 1969.

75 - CHILDS B. - BRUMBACH M.M. and VAN WYK J.J. Virilizing Adrenal hyperplasia : a genetic and hormonal study. J. Clin. Invest. 35, 213, 1956.

76 - GUIBAUD P. et GUIBAUD S. : Le diagnostic prénatal des affections génétiques. Lyon Médical 224, 547, 1970. (Bibliographie).

77 - HALL K. and HÖKFELT B. : Clinical and steroïd metabolic studies in four siblings with congenital virilizing adrenal hyperplasia. Acta Endocr.(Kbh) 52, 535, 1966.

78 - HALL R. - SMITH P.A. - HARKNESS R.A. and SMART G.A. ; A study of the parents with congenital adrenal hyperplasia. Detection of the heterozygotes. Proceed. Roy. Soc. Med. 63, 1040. 1970.

79 - MOINE C. - POUSSET G. - ROLLET J. - ROBERT J.M. et NOTTER A. A propos d'une observation d'hyperplasie surrénalienne congénitale virilisante chez deux jumelles monozygotes. Lyon Médical 223, 717, 1970.

80 - PRADER A. - ANDERS G.J. und HABICH H. : Zur Genetik des kongenitalen adrenogenitalen Syndrome (virilinende Nebennieren Hyperplasie). Helv. Paediat. Acta. 17, 271, 1962.

E - TRAITEMENT - Principes et résultats - (Voir aussi A)

81 - BLIZZARD R.M. and WILKINS L. : Present concepts of steroïd therapy in virilizing adrenal hyperplasia. Arch. Intern. Med. 100, 729, 1957.

82 - DEBRE R. - MOZZICONACCI P. - MANDE R. - LEVEQUE B. et BERKMANN M. - Hyperplasie congénitale des surrénales avec manifestations addisoniennes. La Presse Méd. 86, 1767, 1954.

83 - DECOURT J. - JAYLE M.F. - GUILLEMIN J. - HENRY R. et LOUCHART J. : La cortisone dans le traitement des hyperplasies surrénales congénitales. La Presse Méd. 61, 310, 1953.

84 - GARDNER L.I. - SNIFFEN R.C. - ZYGMUNTOWICZ A.S. and TALBOT N.B. : Follow-up studies in a boy with mixed adrenal cortisol disease. Pediatrics 5, 808, 1950

85 - GOLDBERG M.B. : Experience with long-term cortisone therapy in congenital adrenal hyperplasia. J. Clin. Endocr. 14; 389, 1954.

86 - IVERSEN T. : Congenital adreno-cortical hyperplasia with disturbed electrolyte regulation. "Dysadrenocorticism". Review article. Pediatrics 16, 875, 1955.

87 - JONES H.W. Jr. - VERKAUF B.S. - LEWIS V.C. and MONEY J. : The relevance of surgical, psychological and endocrinologic factors to the Long - Term End Result of the patients with congenital adrenal hyperplasia. A study of 89 patients. Int. J. Gyn. Obst. Obst. 8, 398, 1970 (A).

88 - LAROCHE G. - CHEYMOL J. - TREMOLIERES J. et Coll. : Effets de la cortisone dans un cas de syndrome adrénogénital. Ann. Endocr. 13, 62, 1952.

89 - MIGEON Cl. J. : Up-dating of the treatment of congenital adrenal hyperplasia. Editor's column. J. Paediat. 73, 805, 1968.

90 - PRADER A. : Die cortisondauer behandung des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms. Helv. Paediat. Acta. 8, 386, 1953 (a).

91 - PRADER A. : Wirkungsstärke und Wirkungsdauer eines neuen cortison-depot präparates beim kongenitalen adrenogenitalen Syndrom. Acta Endocr. 14, 341, 1953 (b).

92 - RAITI S. and NEWNS G.H. : Congenital adrenal hyperplasia. Arch. Dis.Child. 39, 324, 1964 (follow-up study).

93 - ROYER P. : Traitement des hyperplasies surrénales congénitales virilisantes de l'enfant. Actualités Endocr. Journées de la Pitié.Edit. de Méd. pratique, Colombes. p. 91, 1960.

94 - SHEPARD T.H. and CLAUSEN S.W. : Case of adrogenital syndrome with hypertension treated with cortisone. Pediatrics 8, 805, 1951.

95 - SOFFER L.S. - DORFMAN R.I. and GABRILONE J.L. : Comparative effects of the adrenal steroïds on sodium retention, Potassium diuresis, Protein and carbo-hydrate metabolism, and on the inhibition of the antehypophyseal elaboration of corticotropin. In : the human adrenal gland. 1 Vol. Lea and Febiger Pubish, Philadelphia, p. 162. 1961.

96 - WILKINS L. - LEWIS R.A. - KLEIN R. - GARDNER L.I. - CRIGLER J.F. Jr., ROSEMBERG E and MIGEON C.J. : Treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone. J. Clin. Endocr. 11, 1, 1951.

97 - WILKINS L. - GARDNER L.I. - CRIGLER J.F. Jr SILVERMAN S.H. and MIGEON C.J. : Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone. I : comparison of oral and intramuscular administration of cortisone, with a note on the suppressive action of compounds F and B on the adrenal. J. Clin. Endocr. 12, 257, 1952.

98 - WILKINS L. - CRIGLER J.F. Jr. - SILVERMAN S.H. - GARDNER L.I. and MIGEON C : Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia. II : the effects of cortisone on sexual and somatic development, with an hypothesis concerning the mechanism of feminization. J. Clin. Endocr. 12, 277, 1952.

99 - WILKINS L. : The treatment of congenital virilizing adrenal hyperplasia. Comm. 1rst. internat. Congress Endocr. (Advance abstract). Acta Endocr. (Kbh) 34, suppt. 50, 99, 1960.

100 - X.X. : Spécialités anti-flammatoires cortico-stéroïdiques. Actual.Pharmaceut. 40, 165, 1965.

F - COMPLICATIONS (Voir aussi E)

101 - CLEVELAND W.W. - GREEN O.C. and WILKINS L. : Deaths in congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics 29, 3, 1962.

102 - DAVID M. - BERTRAND J.- MOLLARD P. - FREYCON F. - MICHEL M. - CHASSIGNOL S. et JEUNE M. : Infection urinaire et hyperplasie surrénale congénitale. Annales de Péd. 17, 111, 1970 (Avec bibliographie).

103 - FACHLER A. : L'infection urinaire dans les hyperplasies surrénales congénitales. Thèse - Lyon 1970.

104 - JOB J.C. - CANLORBE P. - LAMBERTZ J. - COUROUBLE P. et ROSSIER A. : Les accidents aigus au cours du traitement de l'hyperplasie surrénale congénitale virilisante par défaut de 21-hydroxylase. Ann. Ped. 17, 427, 1970. (Avec bibliographie).

105 - RAPPAPORT R. - HERZOG C. - MARTIN E. - CACHIN O. et ROYER P. : Nécessité d'une vaccination contre la rougeole chez les enfants atteints d'hyperplasie surrénale congénitale et résultats sérologiques. Arch. Franç. Pédiat. 27, 330, 1970. (Abstract).

G - HSC ET CROISSANCE

106 - ALBEAUX-FERNET M. - BELLOT L. - CANET L. - DERIBREUX J. - GELINET M. et ROMANI J.D. : Incidents de la corticothérapie chez l'enfant. In : L'année endocrinologique (21e année). 1 Vol. Masson Edit. Paris. p. 64, 1969.

107 - BERGSTRAND C.G. : Growth in congenital adrenal hyperplasia. Acta Paediat. Scandin. 55, 463, 1966.

108 - BINOUX M. - DONNADIEU M. - COMBOURIEU M. - SCHIMPFF R.M. - GIRARD M. et MOZZICONACCI P. : Etude du taux d'hormone de croissance et d'ACTH plasmatiques dans divers états de dysfonctionnement hypophyso-surrénalien. Ann. Péd. 15, 367, 1969.

109 - BRIDSON W.E. and KOHLER P.D. : Cortisol stimulation of growth hormone production by human pituitary tissue in culture. J. Clin. Endocr. 30, 538, 1970.

110 - COPINSCHI G. - NEVE P. - WOLTER R. and BASTENIE P.A. (Bruxelles) : Dwarfism caused by Cushing's syndrome. Report of a case Acta. Endocr. (Kbh) 60, 446, 1969.

111 - GREULICH W.W. and PYLE S.I. : Radiographic Atlas of skeletal development of the hand and wrist (2nd Edit). Stanford Univ. Press. London, 1959.

112 - HUBBLE D. (Birmingham) : Retardation of skeletal maturation and linear growth in the tratment of the simple virilizing form of congenital adrenal hyperplasia. Aust. Paediat. J. 1, 84, 1965.

113 - JOB J.C. - CANLORBE P. - MOULIAS R. - LABROUSSE C. - DELBARRE F. et ROSSIER A (Paris) : Croissance et corticothérapie. Etude de 12 observations de corticothérapie continue chez des enfants atteints de rhumatisme inflammatoire chronique. Sem. Hôp. Paris, Ann. Ped. 42, 376/P 128, 1966.

114 - KORNER A. : Growth hormone control of biosynthesis of protein and ribonucleic acid. In : Recent Progress in hormone research by Pincus G., Academic Press - NEW YORK. 1 vol. p. 205, 1965.

115 - LARON Z. and PERTZELAN A. : The comparative effect of 6 α -fluoropredniso-lone, 6 α-méthylprednisolone and Hydrocortisone on linear growth of children with congenital adrenal virilism and Addison's disease. J. Paediat. 73, 774, 1968.

116 - MARTIN M.M. - GABOARDI F. - PODOLSKY S. RAITI S. and CALCAGNO P.H. : Intermittent steroïd therapy : Its effect on hypothalamic - pituitary-adrenal function and the response of plasma growth-hormone and insulin to stimulation. New Engl. J. Med. 279, 273, 1968.

117 - MARX W. - SIMPSON M.E. - LI C.H. and EVANS H.M. : Antagonism of pituitary and adreno-corticotropic hormone to growth hormone in hypophysectomised rats. Endocrinology 33, 102, 1943.

118 - MORNEX R. : L'hormone de croissance ; le GRF ; les afférences régulatrices ; la régulation de la sécrétion de G.H. In = physiologie hypophysaire et hypotha+ lamo-hypophysaire. Encycl. Méd. Chrirug. Paris 10017 C 10, 1970

119 - MORRIS H.G. JORGENSEN J.R. and JENKINS S.A. : Plasma growth hormone concentration in corticosteroïd treated children. J. Clin. Invest. 47, 427, 1968.

120 - NAKAGAWA K. - HORIUCHY Y. and MASHIMO K. : Responses of plasma growth hormone and corticosteroïdes to insulin and arginine with or without prior administration of dexamethasone. J. Clin. Endocr. 29, 35, 1969. (Cité par MORNEX).

121 - QAZI Q.H., and THOMSON M.W. : Birth weight in congenital virilizing adrenal hyperplasia. Arch. Dis. Child. 46, 350, 1971.

122 - RAITI S. and NEWNS G.H. (London) : Linear growth in treated congenital adrenal hyperplasia. Arch. Dis. Child. 46, 376, 1971.

123 - RAPPAPORT R. et CORNU G. : La croissance staturale au cours de l'hyperplasie surrénale congénitale virilisante traitée par l'hydrocortisone. Journées Paris. Pédiat., Edit. Méd. Flammarion, Paris - p. 67, 1968 (a).

124 - RAPPAPORT R. - CORNU G. et ROYER P. : Statural growth in congenital adrenal hyperplasia treated with hydrocortisone. J. Paediat. 73, 760, 1968 (b).

125 - ROCHE A.F. - EYMAN S.L. and DAVILA G.H. (Yellow Springs) : Skeletal age prediction. J. Paediat. 78, 997, 1971.

126 - ROYER P. : Rôle des glandes endocrines dans la croissance osseuse. In Biologie générale, programme de l'internat. C = glandes endocrines, vitamines. 1 Vol. l'expansion Edit. p. 517. 1971.

127 - SEMPE M. - TUTIN C. - et MASSE N.P. : la croissance de l'enfant de 0 à 7 ans (mesures pratiquées sur des enfants de la région parisienne de 1953 à 1962). Arch. Franç. Pédiat. 21. 111, 1964.

128 - SEMPE M. et MASSE N.P. : Extension possible des études sur la croissance. Rapp. XXe cong. Ass. Pédiat. Langue franç. 1 vol. L'Exapsnion Edit. Paris. p. 129, 1965.

129 - SEMPE M. et SEMPE P. : Etude radiologique du poignet et de la main gauche chez les mêmes enfants. Rapp. XXe cong. Ass. Pédiat. Langue Franç. 1 Vol. L'Expansion Edit. Paris. p. 147, 1965.

130 - SEMPE M. : Comment utiliser les données staturo-pondérales de la croissance de l'enfant. Cah. Méd. Lyon. 42, 1969, 1966.

131 - SEMPE M. : Travaux récents sur la maturation osseuse chez l'enfant (à paraitre).

132 - STEMFEL R.S. Jr. - SHEIKHOLISLAM B.M. - LEIBOWITZ H.E. - ALLEN E. and FRANKS R.C. : Pituitary growth hormone suppression with low dosage long-acting corticoïd administration. J. Paediat. 73, 767, 1968.

133 - STRAUGH G. - LUTON J.P. et BRICAIRE H. (Paris) : l'insuffisance somatotrope des syndromes de Cushing ; régression après traitement de l'hypercorticisme Ann. Endocr. 31, 985, 1970 (avec bibliographie).

134 - SILVERMAN W.A. - DAY R.L. and BLODI F.C.: Inhibition of growth and other effects of ACTH in premature infants. Pediatrics 8, 177, 1951.

135 - PRADER A. und MAASSEN A.P. : Die Wirkung der androgenen Hormone auf das Skelett. Helv. Paediat. Acta, 8, 136,1953.

136 - TANNER J.M.-WHITEHOUSE R.H. and HEALY M.J.R. : Standards for skeletal maturity based on a study of 3000 British children. II : the scoring system for all 28 bones of the hand and wrist. Inst. Child Health, London Univ. Med. School 1959.

137 - TANNER J.M. : Growth at adolescence, 2nd Edit. Blackwell publish, Oxford 1962.

138 - VISSER H.K.A., DOORNBOS L. and CROUGHS W.: Evaluation of the effects of hormones and anabolic steroïds on height, growth, and skeletal maturation : Growth velocity plotted against chronological and skeletal age. Helv. paediat. Acta 21, 631, 1966.

H - PHF ET HYPERANDROGENISME

Aspects psychologiques et malformatifs (Voir aussi 16, 23, 24.

139 - BLEULER M. and STOLL W.A. : Psychological manifestations of excess of adrenocortical androgens in females and in males.
In Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Ergänzungswerk. Springer-Verlag Edit. Berlin, Göttigen, Heidelberg, 1962, p. 650 (Bibliographie).

140 - BONNET J. : Le pseudo-hermaphrodisme féminin en chirurgie infantile. Thèse LYON 1952.

141 - CHARTIER M. - DUBOST M. et TRIVIERE M. Cl. Grossesse et pseudo-hermaphrodisme féminin par hyperplasie congénitale des surrénales (une nouvelle observation). Rev. Franç. Gyn. Obst. 62, 43, 1967. (Bibliographie). Aspects obstétricaux.

142 DAVID L. : Etude du pseudo-hermaphrodisme mâle chez l'enfant et l'adolescent. Thèse Lyon 1971.

143 - DECOURT J. et GUINET P. : Pseudo-hermaphrodisme féminin In "les états intersexuels" chap. 7, p. 193, 1962. Maloine Edit. Paris.

144 - FAURE C. FORTIER-BEAULIEU M. et JOSSO N. la génitographie dans les états intersexués. A propos de 86 cas. Ann. Radiol. 12, R 259, 1969 (Avec bibliographie).

145 - GUINET P. et BERTRAND J. : le pseudo-hermaphrodisme féminin. Rev. Lyon Méd. N° 2, 113, 1960; (Avec bibliographie).

146 - JEUNE M. : Le pseudo-hermaphrodisme féminin. Revue Lyon. Méd. (N° spécial) Rapport aux journées Lyonnaises de médecine, Lyon. 1965, P. 149.

147 - JONES H. W. Jr. - VERKAUF F. and VERKAUF B.S. (Baltimore) : Surgical treatment in congenital adrenal hyperplasia. Age at operation and other pronostic factors. Ann. J. Obst. Gyn. 36, 1, 1970 (B).

148 - JOST A. : Recherches sur la différenciation de l'embryon de lapin : III - Rôle des gonades foetales dans la différenciation sexuelle somatique. Arch. Anat. microscop. et morphol. exper. 36 271, 1947.

149- JOST A. Physiologie de la différenciation sexuelle chez l'embryon. In biologie générale, programme de l'internat - C = glandes endocrines. Vitamines. 1 VOL. L'Expansion Edit. Paris. p. 525. 1971.

150 - LAUNAY C. et NEER G. (Paris) : problèmes psychologiques posés par l'ambiguité sexuelle. Cahiers Med. Lyon. 45, 2119, 1969.

151 - LEWIS V.G. - EERHARDT A.A. and MONEY J. (Baltimore) : Genital operations in girls with the adreno-genital syndrome (a psychological study) Am. J. Obst. Gyn. 36, 11, 1970.

152 - MARZI A. and TEODORI U. : Preliminary studies on the personality in disturbances of puberal development (In Italian). Folia Endocr. 6, 279, 1953. (cité par BLEULER).

153 - MONEY J. - HAMPSON J.G. and HAMPSON J.L. (Baltimore) : Hermaphroditism. Recommandations concerning assignment of sex, change of psychological management. Bull. Johns Hopkins Hosp. 97, 284, 1955.

154 - MONEY J. - HAMPSON J.G. and HAMPSON J.L. : Sexual incongruities and psychopathology : the evidence of human hermaphroditism. Bull. Johns Hopkins Hosp. 98, 43, 1956.

155 - PRADER A. : Der Genitalbefund beim Pseudo-Hermaphroditismus feminus des kongenitalen adrenogenitalen Syndrome. Helv. Paediat. Acta 9, 231, 1954.

156 - ROSEMBERG B. - HENDREN W.H. and CRAWFORD J.D. : Posterior urethrovaginal communication in apparent males with congenital adrenal hyperplasia. New Engl. J. Med. 280, 131, 1969 (Avec bibliographie).

157 - ZUBLIN W. : Zur Psychiatrie des adrenogenitalen Syndroms bei kongenitaler Nebennierenrinden Hyperplasie. Helv. Paediat. Acta. 8, 117, 1953.

I - HSC ET PUBERTE

Voir aussi 1, 10, 11, 13, 26, 87, 90, 98.

158 - BOVIER-LAPIERRE M. : Les pubertés précoces isosexuelles idiopathiques et neurogènes. Thèse Lyon 1971.

159 - JONES H.W. and VERKAUF B.S. : congenital adrenal hyperplasia : age at menache and related events at puberty. Am. J. Obst. Gyn. 109,292, 1971.

160 - JOB J.C. et CANLORBE P. La puberté normale Principales étapes cliniques et biologiques La revue du Praticien 21, 1587, 1971.

161 - ROYER P. : Notion de "maturation physiologique". in : Retard de la croissance staturale et de la puberté. Encycl. Med. Chirurg. Paris 10033 D 10. 1967.

162 - VAGUE J. - MATTEI A. - DJIAN R. et RUBIN Ph. Mécanisme physiologique de la puberté. La revue du praticien 21, 1567, 1971.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION ET NOTIONS FONDAMENTALES SUR L'HSC 1

CHAPITRE I : LE TRAITEMENT DE L'HSC - DONNEES DE LA LITTERATURE :

Historique 19

Principes du traitement :

- Traitement des formes "virilisantes pures" 22
- Traitement des formes "avec perte de sel" 23
- Traitement des crises de décompensation aiguë 25
- Effets comparés des produits corticostéroïdiques 27
- Traitement chirurgical de l'intersexe 28

Résultats publiés :

- Morts 30
- Evolution de la perte de sel 31
- Croissance et HSC 31
- Puberté et HSC 37
- Phénomènes psychologiques observés 37

CHAPITRE II : OBSERVATIONS PERSONNELLES :

Principes de sélection et de classement 41

Méthodes d'analyse et de représentation graphique 43

Observations n° 1 à n° 72 44

Tableau récapitulatif 233

CHAPITRE III : COMMENTAIRES :

Sur l'homogénéité et la composition de cette série 239

Sur les formes en 21 - Hydroxylase :

- Méthodes de diagnostic, de traitement, de surveillance 240

- Résultats : 0 - Décès 243
1 - Surcharge cortisonique initiale 243
2 - Crises de décompensation aiguë 245
3 - Syndrome de "perte de sel non compensée" 245
3 bis - Accidents de surcharge en Doc 250
4 - Surcharge cortisonique prolongée 252
5 - Correction du PHF 252
5 bis - Masculinisation 255
6 - Infections 255
7 - Troubles neuro-psychiâtriques 256
8 - Difficultés familiales 258
9 - Association pathologique 259
T - Taille définitive 260
P - Puberté 261

Sur les autres formes 264

Sur les aspects familiaux observés 266

CONCLUSIONS 271

BIBLIOGRAPHIE 273

IMPRIMERIE GATHERON
01 - PONT-DE-VEYLE
Dépôt Légal : 3e Trimestre 1971